

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
13. März 2003 (13.03.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 03/020269 A1

(51) Internationale Patentklassifikation: A61K 31/421,  
C07D 263/32, 413/12, A61K 31/422, A61P 3/06

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/09221

(22) Internationales Anmeldedatum:  
17. August 2002 (17.08.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
10142734.4 31. August 2001 (31.08.2001) DE  
10223273.3 24. Mai 2002 (24.05.2002) DE

(71) Anmelder: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND  
GMBH [DE/DE]; Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt  
(DE).

(72) Erfinder: GLOMBIK, Heiner; Am Lotzenwald 42,  
65719 Hofheim (DE). FALK, Eugen; Völklinger-  
weg 15, 60529 Frankfurt (DE). FRICK, Wendelin;

Schornmühlstraße 3, 65510 Hünstetten-Beuerbach (DE).  
KEIL, Stefanie; Am Kreishaus 12, 65719 Hofheim  
(DE). SCHÄFER, Hans-Ludwig; Steingasse 7, 65239  
Hochlheim (DE). SCHWINK, Lothar; Am Hintertor  
2, 35260 stadallendorf (DE). WENDLER, Wolfgang;  
Ringstrasse 25, D-81375 München (DE).

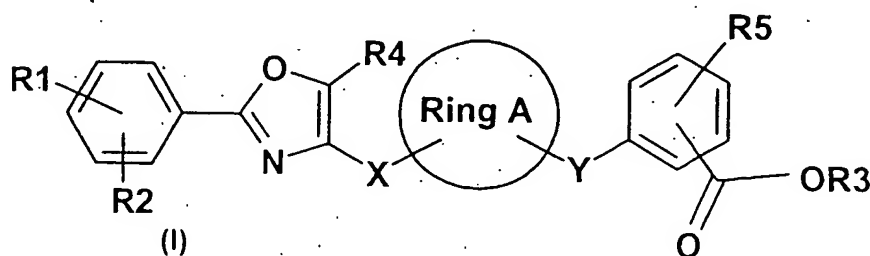
(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,  
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,  
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,  
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,  
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,  
UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,  
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT,  
SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,  
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: DIARYL CYCLOALKYL DERIVATIVES, METHOD FOR PRODUCING THE SAME AND THE USE THEREOF  
AS PPAR ACTIVATORS

(54) Bezeichnung: DIARYLCYCLOALKYLDERIVATE, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG UND IHRE VERWEN-  
DUNG ALS PPAR-AKTIVATOREN



(57) Abstract: The invention relates to diaryl cycloalkyl derivatives and their physiologically compatible salts and physiologically functional derivatives. The invention also relates to compounds of formula (I), in which the groups are defined as per the description, to their physiologically compatible salts and to a method for producing the same. The compounds have lipid and/or triglyceride reducing properties and are suitable e.g. for treating lipid metabolic disorders, type II diabetes and syndrome X.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Diarylcycloalkylderivate sowie deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate. Es werden Verbindungen der Formel (I), worin die Reste die angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren physiologisch verträglichen Salze und Verfahren zu deren Herstellung beschrieben. Die Verbindungen haben Lipid- und/oder Triglycerid-senkende Eigenschaften und eignen sich z.B. zur Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen, von Typ II Diabetes und von Syndrom X.

WO 03/020269 A1



Veröffentlicht:  
— mit internationalem Recherchenbericht

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.*

DIARYLCYCLOALKYLDERIVATE, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG UND IHRE VERWENDUNG  
ALS PPAR-AKTIVATOREN

Diarylcycloalkylderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als  
Arzneimittel

5

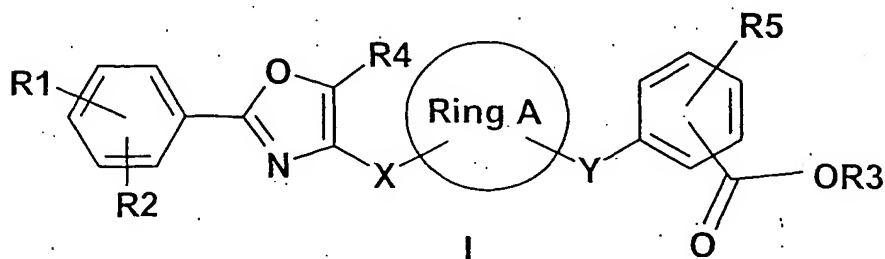
Die Erfindung betrifft Diarylcycloalkylderivate sowie deren physiologisch verträgliche  
Salze und physiologisch funktionelle Derivate.

Es sind bereits strukturähnliche Verbindungen zur Behandlung von Hyperlipidämie  
10 und Diabetes im Stand der Technik beschrieben (PCT/US/00/11490).

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die  
eine therapeutisch verwertbare Triglycerid-senkende Wirkung entfalten mit günstiger  
Beeinflussung des Lipid- und Kohlenhydratstoffwechsels, besonders bei den  
15 Krankheitsbildern der Dyslipidämien, des Diabetes Typ II und des metabolischen  
Syndroms / Syndrom X. Insbesondere bestand die Aufgabe darin, Verbindungen mit  
verbesserter Wirkung gegenüber den Verbindungen aus PCT/US14490 zur Verfügung  
zu stellen. Dies soll insbesondere durch eine Aktivierung des PPAR $\alpha$ -Rezeptor erreicht  
werden.

20

Die Erfindung betrifft daher Verbindungen der Formel I



worin bedeuten

- Ring A (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkenyl, wobei in den Cycloalkyl- oder Cycloalkenylringen ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sein können;
- 5 R1, R2, R4, R5 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, OH, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl;
- R3 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl;
- 10 X (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, wobei in der Alkylgruppe ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sein können;
- Y (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, wobei in der Alkylgruppe ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sein können;
- 15 sowie deren physiologisch verträgliche Salze.
- Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin bedeuten
- 20 Ring A (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkenyl, wobei in den Cycloalkyl- oder Cycloalkenylringen ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sein können;
- 25 R1, R2, R4 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, OH, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl;
- R5 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl;
- 30 R3 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl;

X (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, wobei in der Alkylgruppe ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sind;

Y (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, wobei in der Alkylgruppe ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sein können;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

10 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin bedeuten

Ring A (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkenyl;

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, OH, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl,  
15 O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl;

R<sub>3</sub> H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl;

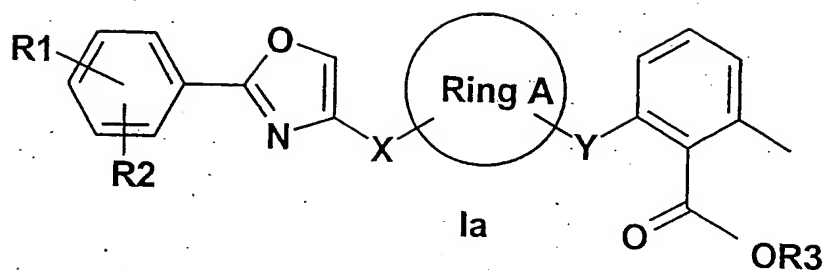
X (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, wobei in der Alkylgruppe ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sind;

Y (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, wobei in der Alkylgruppe ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sind;

25 sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, mit der Struktur Ia

4



worin bedeuten

5

Ring A    Cyclohexyl;

R1, R2    unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, OH, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl,  
O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl;

10

R3        H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl;

X        (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, wobei in der Alkylgruppe ein oder mehrere  
Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sind;

15

Y        (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, wobei in der Alkylgruppe ein oder mehrere  
Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sind;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

20

Die Erfindung bezieht sich auf Verbindungen der Formel I, in Form ihrer Racemate, racemischen Mischungen und reinen Enantiomere sowie auf ihre Diastereomere und Mischungen davon.

25

Die Alkylreste in den Substituenten R1, R2, R3, R4 und R5 können sowohl geradkettig wie verzweigt sein.

- Pharmazeutisch verträgliche Salze sind aufgrund ihrer höheren Wasserlöslichkeit gegenüber den Ausgangs- bzw. Basisverbindungen besonders geeignet für medizinische Anwendungen. Diese Salze müssen ein pharmazeutisch verträgliches
- 5 Anion oder Kation aufweisen. Geeignete pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sind Salze anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoff-, Phosphor-, Metaphosphor-, Salpeter- und Schwefelsäure sowie organischer Säuren, wie z.B. Essigsäure, Benzolsulfon-, Benzoe-, Zitronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-, Glykol-, Isethion-, Milch-,
- 10 Lactobion-, Malein-, Äpfel-, Methansulfon-, Bernstein-, p-Toluolsulfon- und Weinsäure. Geeignete pharmazeutisch verträgliche basische Salze sind Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze (wie Natrium- und Kaliumsalze) und Erdalkalisalze (wie Magnesium- und Calciumsalze).
- 15 Salze mit einem nicht pharmazeutisch verträglichen Anion, wie zum Beispiel Trifluoracetat, gehören ebenfalls in den Rahmen der Erfindung als nützliche Zwischenprodukte für die Herstellung oder Reinigung pharmazeutisch verträglicher Salze und/oder für die Verwendung in nicht-therapeutischen, zum Beispiel in-vitro-Anwendungen.
- 20
- Der hier verwendete Begriff "physiologisch funktionelles Derivat" bezeichnet jedes physiologisch verträgliche Derivat einer erfindungsgemäßen Verbindung der Formel I, z.B. einen Ester, der bei Verabreichung an einen Säuger, wie z.B. den Menschen, in der Lage ist, (direkt oder indirekt) eine Verbindung der Formel I oder einen aktiven
- 25 Metaboliten hiervon zu bilden.

Zu den physiologisch funktionellen Derivaten zählen auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen, wie zum Beispiel in H. Okada et al., Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61 beschrieben. Solche Prodrugs können in vivo zu einer

30 erfindungsgemäßen Verbindung metabolisiert werden. Diese Prodrugs können selbst wirksam sein oder nicht.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in verschiedenen polymorphen Formen vorliegen, z.B. als amorphe und kristalline polymorphe Formen. Alle polymorphen Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen gehören in den Rahmen der Erfindung und sind ein weiterer Aspekt der Erfindung.

5

Nachfolgend beziehen sich alle Verweise auf "Verbindung(en) gemäß Formel I" auf Verbindung(en) der Formel I wie vorstehend beschrieben, sowie ihre Salze, Solvate und physiologisch funktionellen Derivate wie hierin beschrieben.

- 10 Die Menge einer Verbindung gemäß Formel I, die erforderlich ist, um den gewünschten biologischen Effekt zu erreichen, ist abhängig von einer Reihe von Faktoren, z.B. der gewählten spezifischen Verbindung, der beabsichtigten Verwendung, der Art der Verabreichung und dem klinischen Zustand des Patienten. Im allgemeinen liegt die Tagesdosis im Bereich von 0,3 mg bis 100 mg (typischerweise
- 15 von 3 mg und 50 mg) pro Tag pro Kilogramm Körpergewicht, z.B. 3-10 mg/kg/Tag. Eine intravenöse Dosis kann z.B. im Bereich von 0,3 mg bis 1,0 mg/kg liegen, die geeigneterweise als Infusion von 10 ng bis 100 ng pro Kilogramm pro Minute verabreicht werden kann. Geeignete Infusionslösungen für diese Zwecke können z.B. von 0,1 ng bis 10 mg, typischerweise von 1 ng bis 10 mg pro Milliliter, enthalten. Ein-
- 20 zeldosen können z.B. von 1 mg bis 10 g des Wirkstoffs enthalten. Somit können Ampullen für Injektionen beispielsweise von 1 mg bis 100 mg, und oral verabreichbare Einzeldosisformulierungen, wie zum Beispiel Tabletten oder Kapseln, können beispielsweise von 1,0 bis 1000 mg, typischerweise von 10 bis 600 mg enthalten. Zur Therapie der oben genannten Zustände können die Verbindungen gemäß Formel I
- 25 selbst als Verbindung verwendet werden, vorzugsweise liegen sie jedoch mit einem verträglichen Träger in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung vor. Der Träger muß natürlich verträglich sein, in dem Sinne, daß er mit den anderen Bestandteilen der Zusammensetzung kompatibel ist und nicht gesundheitsschädlich für den Patienten ist. Der Träger kann ein Feststoff oder eine Flüssigkeit oder beides
- 30 sein und wird vorzugsweise mit der Verbindung als Einzeldosis formuliert, beispielsweise als Tablette, die von 0,05% bis 95 Gew.-% des Wirkstoffs enthalten kann. Weitere pharmazeutisch aktive Substanzen können ebenfalls vorhanden sein,



einschließlich weiterer Verbindungen gemäß Formel I. Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach einer der bekannten pharmazeutischen Methoden hergestellt werden, die im wesentlichen darin bestehen, daß die Bestandteile mit pharmakologisch verträglichen Träger- und/oder Hilfsstoffen  
5 gemischt werden.

Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen sind solche, die für orale, rektale, topische, perorale (z.B. sublinguale) und parenterale (z.B. subkutane, intramuskuläre, intradermale oder intravenöse) Verabreichung geeignet sind,  
10 wenngleich die geeignetste Verabreichungsweise in jedem Einzelfall von der Art und Schwere des zu behandelnden Zustandes und von der Art der jeweils verwendeten Verbindung gemäß Formel I abhängig ist. Auch dragierte Formulierungen und dragierte Retardformulierungen gehören in den Rahmen der Erfindung. Bevorzugt sind säure- und magensaftresistente Formulierungen. Geeignete magensaftresistente  
15 Beschichtungen umfassen Celluloseacetatphthalat, Polyvinylacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und anionische Polymere von Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester.

Geeignete pharmazeutische Verbindungen für die orale Verabreichung können in  
20 separaten Einheiten vorliegen, wie zum Beispiel Kapseln, Oblatenkapseln, Lutschtabletten oder Tabletten, die jeweils eine bestimmte Menge der Verbindung gemäß Formel I enthalten; als Pulver oder Granulate; als Lösung oder Suspension in einer wäßrigen oder nicht-wäßrigen Flüssigkeit; oder als eine Öl-in-Wasser- oder Wasser-in-Öl-Emulsion. Diese Zusammensetzungen können, wie bereits erwähnt,  
25 nach jeder geeigneten pharmazeutischen Methode zubereitet werden, die einen Schritt umfaßt, bei dem der Wirkstoff und der Träger (der aus einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen bestehen kann) in Kontakt gebracht werden. Im allgemeinen werden die Zusammensetzungen durch gleichmäßiges und homogenes Vermischen des Wirkstoffs mit einem flüssigen und/oder feinverteilten festen Träger  
30 hergestellt, wonach das Produkt, falls erforderlich, geformt wird. So kann beispielsweise eine Tablette hergestellt werden, indem ein Pulver oder Granulat der Verbindung verpreßt oder geformt wird, gegebenenfalls mit einem oder mehreren

zusätzlichen Bestandteilen. Gepreßte Tabletten können durch tablettieren der Verbindung in frei fließender Form, wie beispielsweise einem Pulver oder Granulat, gegebenenfalls gemischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inertem Verdünnern und/oder einem (mehreren) oberflächenaktiven/dispergierenden Mittel in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen der pulverförmigen, mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel befeuchteten Verbindung in einer geeigneten Maschine hergestellt werden.

- Pharmazeutische Zusammensetzungen, die für eine perorale (sublinguale) Verabreichung geeignet sind, umfassen Lutschtabletten, die eine Verbindung gemäß Formel I mit einem Geschmacksstoff enthalten, üblicherweise Saccharose und Gummi arabicum oder Tragant, und Pastillen, die die Verbindung in einer inerten Basis wie Gelatine und Glycerin oder Saccharose und Gummi arabicum umfassen.
- 15 Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die parenterale Verabreichung umfassen vorzugsweise sterile wäßrige Zubereitungen einer Verbindung gemäß Formel I, die vorzugsweise isotonisch mit dem Blut des vorgesehenen Empfängers sind. Diese Zubereitungen werden vorzugsweise intravenös verabreicht, wenngleich die Verabreichung auch subkutan, intramuskulär oder intradermal als Injektion erfolgen kann. Diese Zubereitungen können vorzugsweise hergestellt werden, indem die Verbindung mit Wasser gemischt wird und die erhaltene Lösung steril und mit dem Blut isotonisch gemacht wird. Injizierbare erfindungsgemäße Zusammensetzungen enthalten im allgemeinen von 0,1 bis 5 Gew.-% der aktiven Verbindung.
- 25 Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die rektale Verabreichung liegen vorzugsweise als Einzeldosis-Zäpfchen vor. Diese können hergestellt werden, indem man eine Verbindung gemäß Formel I mit einem oder mehreren herkömmlichen festen Trägern, beispielsweise Kakaobutter, mischt und das entstehende Gemisch in Form bringt.
- 30 Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die topische Anwendung auf der Haut liegen vorzugsweise als Salbe, Creme, Lotion, Paste, Spray, Aerosol oder Öl vor.

Als Träger können Vaseline, Lanolin, Polyethylenglycole, Alkohole und Kombinationen von zwei oder mehreren dieser Substanzen verwendet werden. Der Wirkstoff ist im allgemeinen in einer Konzentration von 0,1 bis 15 Gew.-% der Zusammensetzung vorhanden, beispielsweise von 0,5 bis 2%.

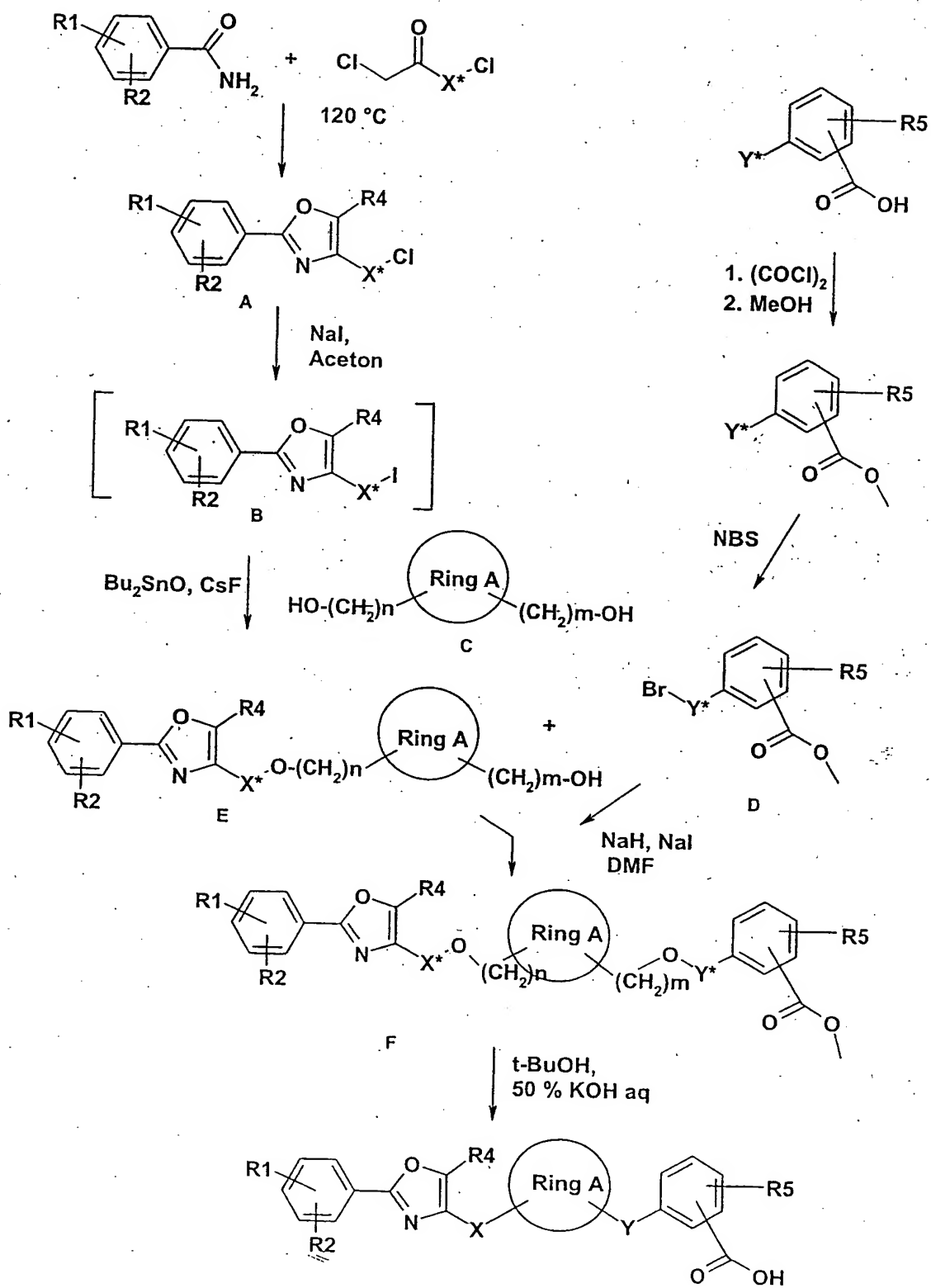
5

Auch eine transdermale Verabreichung ist möglich. Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für transdermale Anwendungen können als einzelne Pflaster vorliegen, die für einen langzeitigen engen Kontakt mit der Epidermis des Patienten geeignet sind. Solche Pflaster enthalten geeigneterweise den Wirkstoff in einer gegebenenfalls gepufferten wäßrigen Lösung, gelöst und/oder dispergiert in einem Haftmittel oder dispergiert in einem Polymer. Eine geeignete Wirkstoff-Konzentration beträgt ca. 1% bis 35%, vorzugsweise ca. 3% bis 15%. Als eine besondere Möglichkeit kann der Wirkstoff, wie beispielsweise in Pharmaceutical Research, 2(6): 318 (1986) beschrieben, durch Elektrotransport oder Iontophorese freigesetzt werden.

10

15 Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß man die Verbindungen der Formel I so gewinnt, daß gemäß dem folgenden Reaktionsschema vorgegangen wird:

20



Dazu werden Verbindungen der allgemeinen Formel A, worin R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub> und X die oben beschriebenen Bedeutungen haben mit NaI in Aceton unter 12 bis 24 stündigem Erhitzen zum Rückfluss zu einer Verbindung der allgemeinen Formel B umgesetzt.

Die Verbindung der allgemeinen Formel B wird mit einer Verbindung der allgemeinen Formel C, worin n und m jeweils 0-5 bedeuten können, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel E umgesetzt, worin R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, m, n und X die oben beschriebenen Bedeutungen haben. Dabei wird a) C in einem inerten Lösemittel wie Dimethylformamid oder Tetrahydrofuran mit Natrium-Hydrid bei Raumtemperatur deprotoniert und anschließend mit dem Halogenid bei ca. 70° C umgesetzt oder b) die Komponente C zunächst mit Dibutylzinnoxid in Toluol mehrere Stunden am Wasserabscheider erhitzt und dann unter Zusatz von Dimethylformamid, Cäsiumfluorid und Iodid B durch mehrstündiges Rühren bei Raumtemp. zu E umgesetzt.

Die Verbindung der allgemeinen Formel E wird mit einer Verbindung der allgemeinen Formel D, worin Y die oben beschriebene Bedeutung hat, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel F umgesetzt, worin R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, X und Y die oben beschriebenen Bedeutungen haben. Zur Knüpfung einer Etherbindung wird E beispielsweise in einer Mischung aus Dimethylformamid und Tetrahydrofuran mit einer starken Base wie Na-Hydrid bei Raumtemp. deprotoniert und dann mit einer Komponente D vorzugsweise unter Zusatz von Na-Iodid alkyliert.

Die Verbindung der allgemeinen Formel F wird zu Verbindungen der Formel I umgesetzt, indem man die Esterfunktion beispielsweise durch Erhitzen mit Kaliumhydroxid in einem Alkohol (Ethanol, tert. Butanol) einer Verseifung unterwirft und die Carbonsäuregruppe der Formel I durch Ansäuern freisetzt. Diese Carbonsäuregruppe kann nach üblichen Methoden zur Gruppe der Formel -(C=O)-OR<sub>3</sub>, worin R<sub>3</sub> die oben beschriebene Bedeutung hat, derivatisiert werden. Die Verbindungen der Formel I zeichnen sich durch günstige Wirkungen auf Stoffwechselstörungen aus. Sie beeinflussen den Fett- und Zuckerstoffwechsel

positiv, sie senken insbesondere den Triglyceridspiegel und sind zur Prävention und Behandlung von Typ II Diabetes und Arteriosklerose geeignet.

Die Verbindungen können allein oder in Kombination mit einer oder mehreren weiteren 5 pharmakologisch wirksamen Substanzen verabreicht werden, die beispielsweise eine günstige Wirkungen auf Stoffwechselstörungen haben und die beispielsweise ausgewählt sind aus Antidiabetika, Antiadiposita, blutdrucksenkenden Wirkstoffen und Wirkstoffen zur Behandlung und/oder Prävention von Komplikationen, die von Diabetes verursacht werden oder mit Diabetes assoziiert sind.

10 Als weitere pharmakologisch wirksame Substanzen sind insbesondere geeignet:

Alle Antidiabetika, die in der Roten Liste 2001, Kapitel 12 genannt sind. Sie können mit den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I insbesondere zur synergistischen Wirkungsverbesserung kombiniert werden. Die Verabreichung der

15 Wirkstoffkombination kann entweder durch getrennte Gabe der Wirkstoffe an den Patienten oder in Form von Kombinationspräparaten, worin mehrere Wirkstoffe in einer pharmazeutischen Zubereitung vorliegen, erfolgen. Die meisten der nachfolgend aufgeführten Wirkstoffe sind in USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2001, offenbart.

20 Antidiabetika umfassen Insulin und Insulinderivate, wie z.B. Lantus® (siehe [www.lantus.com](http://www.lantus.com)) oder HMR 1964, schnell wirkende Insuline (siehe US 6,221,633), GLP-1-Derivate wie z.B. diejenigen die in WO 98/08871 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden, sowie oral wirksame hypoglykämische Wirkstoffe.

Die oral wirksamen hypoglykämischen Wirkstoffe umfassen vorzugsweise

25 Sulphonylharnstoffe, Biguanide, Meglitinide, Oxadiazolidindione, Thiazolidindione, Glukosidase-Inhibitoren, Glukagon-Antagonisten, GLP-1-Agonisten, Kaliumkanalöffner, wie z.B. diejenigen, die in WO 97/26265 und WO 99/03861 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden, Insulin-Sensitizer, Inhibitoren von Leberenzymen, die an der Stimulation der Glukoneogenese und/oder Glykogenolyse beteiligt sind,

30 Modulatoren der Glukoseaufnahme, den Fettstoffwechsel verändernde Verbindungen wie antihyperlipidämische Wirkstoffe und antilipidämische Wirkstoffe, Verbindungen,

die die Nahrungsmiteleinnahe verringern, PPAR- und PXR-Agonisten und Wirkstoffe, die auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirken.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in  
5 Kombination mit einem HMGCoA-Reduktase Inhibitor wie Simvastatin, Fluvastatin, Pravastatin, Lovastatin, Atorvastatin, Cerivastatin, Rosuvastatin verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in  
Kombination mit einem Cholesterinresorptionsinhibitor, wie z.B. Ezetimibe, Tiqueside,  
10 Pamaqueside, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in  
Kombination mit einem PPAR gamma Agonist, wie z.B. Rosiglitazon, Pioglitazon, JTT-  
501, GI 262570, verabreicht.

15

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in  
Kombination mit PPAR alpha Agonist, wie z.B. GW 9578, GW 7647, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in  
20 Kombination mit einem gemischten PPAR alpha/gamma Agonisten, wie z.B. GW 1536, AVE 8042, AVE 8134, AVE 0847, oder wie in PCT/US 11833, PCT/US 11490, DE10142734.4 beschrieben verabreicht.

25 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in  
Kombination mit einem Fibrat, wie z.B. Fenofibrat, Clofibrat, Bezafibrat, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in  
Kombination mit einem MTP-Inhibitor, wie z.B. Implitapide, BMS-201038, R-103757,  
30 verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Gallensäureresorptionsinhibitor (siehe z.B. US 6,245,744 oder US 6,221,897), wie z.B. HMR 1741, verabreicht.

- 5 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem CETP-Inhibitor, wie z.B. JTT-705, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem polymeren Gallensäureadsorber, wie z.B. Cholestyramin,  
10 Colesevelam, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem LDL-Rezeptorinducer (siehe US 6,342,512), wie z.B. HMR1171, HMR1586, verabreicht.

15

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem ACAT-Inhibitor, wie z.B. Avasimibe, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in  
20 Kombination mit einem Antioxidans, wie z.B. OPC-14117, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein-Lipase Inhibitor, wie z.B. NO-1886, verabreicht.

- 25 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem ATP-Citrat-Lyase Inhibitor, wie z.B. SB-204990, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Squalen Synthetase Inhibitor, wie z.B. BMS-188494,  
30 verabreicht.



Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein(a) antagonist, wie z.B. CI-1027 oder Nicotinsäure, verabreicht.

- 5 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipase Inhibitor, wie z.B. Orlistat, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Insulin verabreicht.

- 10 Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid oder Glimepirid verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Biguanid, wie z.B. Metformin, verabreicht.

15

Bei wieder einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Meglitinid, wie z.B. Repaglinid, verabreicht.

- Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Thiazolidindion, wie z.B. Troglitazon, Ciglitazon, Pioglitazon, Rosiglitazon oder  
20 den in WO 97/41097 von Dr. Reddy's Research Foundation offenbarten Verbindungen, insbesondere 5-[[4-[(3,4-Dihydro-3-methyl-4-oxo-2-chinazolinylmethoxy)-phenyl]methyl]-2,4-thiazolidindion, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem  $\alpha$ -Glukosidase-Inhibitor, wie z.B. Miglitol oder Acarbose, verabreicht.

- 25 Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Wirkstoff verabreicht, der auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirkt, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid, Glimepirid oder Repaglinid.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit mehr als einer der vorstehend genannten Verbindungen, z.B. in Kombination mit

- 30 einem Sulphonylharnstoff und Metformin, einem Sulphonylharnstoff und Acarbose, Repaglinid und Metformin, Insulin und einem Sulphonylharnstoff, Insulin und Metformin, Insulin und Troglitazon, Insulin und Lovastatin, etc. verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit CART-Modulatoren (siehe "Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice"

- 5 Asakawa, A, et al., M.:Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558), NPY-Antagonisten z.B. Naphthalin-1-sulfonsäure {4-[(4-amino-quinazolin-2-ylamino)-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid; hydrochlorid (CGP 71683A)), MC4-Agonisten (z.B. 1-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-2-carbonsäure [2-(3a-benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(4-chloro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-amid; (WO 01/91752)) , Orexin-Antagonisten (z.B. 1-(2-Methyl-benzoxazol-6-yl)-3-[1,5]naphthyridin-4-yl-harnstoff; hydrochloride (SB-334867-A)), H3-Agonisten (3-Cyclohexyl-1-(4,4-dimethyl-1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-propan-1-on Oxalsäuresalz (WO 00 / 63208)); TNF-Agonisten, CRF-Antagonisten (z.B. {2-Methyl-9-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-9H-1,3,9-triaza-fluoren-4-yl}-dipropyl-amin (WO 00/66585)),
- 15 CRF BP-Antagonisten (z.B. Urocortin), Urocortin-Agonisten,  $\beta$ 3-Agonisten (z.B. 1-(4-Chloro-3-methanesulfonylmethyl-phenyl)-2-[2-(2,3-dimethyl-1H-indol-6-yloxy)-ethylamino]-ethanol; hydrochloride (WO 01/83451)), MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-A Agonisten (z.B. {2-[4-(4-Chloro-2,5-dimethoxy-phenyl)-5-(2-cyclohexyl-ethyl)-thiazol-2-ylcarbonyl]-5,7-dimethyl-indol-1-yl}-acetic acid
- 20 Trifluoressigsäuresalz (WO 99/15525)); Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (z.B. Dexfenfluramine), gemischte Sertonin- und noradrenerge Verbindungen (z.B. WO 00/71549), 5HT-Agonisten z.B. 1-(3-Ethyl-benzofuran-7-yl)-piperazin Oxalsäuresalz (WO 01/09111), Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormon (z.B. humanes Wachstumshormon), Wachstumshormon freisetzende Verbindungen (6-
- 25 Benzyloxy-1-(2-diisopropylamino-ethylcarbonyl)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (WO.01/85695)), TRH-Agonisten (siehe z.B. EP 0 462 884) entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten (siehe z.B. Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity. Drugs of the Future
- 30 (2001), 26(9), 873-881),

DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren (z.B. WO 00/40569), PPAR-Modulatoren (z.B. WO 00/78312), RXR-Modulatoren oder TR- $\beta$ -Agonisten verabreicht.

- 5 Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff Leptin; siehe z.B. "Perspectives in the therapeutic use of leptin", Salvador, Javier; Gomez-Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema, Expert Opinion on Pharmacotherapy. (2001), 2(10), 1615-1622.

10

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Dexamphetamin oder Amphetamin.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Fenfluramin oder Dexfenfluramin.

Bei noch einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Sibutramin.

- 15 Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Orlistat.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Mazindol oder Phentermin.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Ballaststoffen, vorzugsweise unlöslichen Ballaststoffen (siehe z.B. Carob/ Caromax<sup>®</sup>

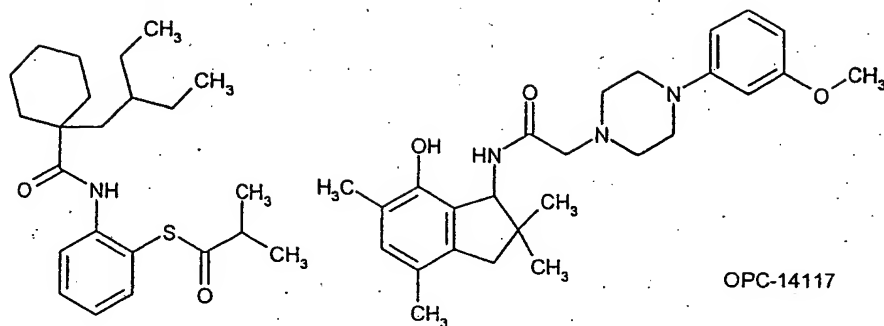
- 20 (Zunft H J; et al., Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, ADVANCES IN THERAPY (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6.) Caromax ist ein Carob enthaltendes Produkt der Fa. Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt / Main)) verabreicht. Die Kombination mit Caromax<sup>®</sup> kann in einer Zubereitung erfolgen, oder durch getrennte Gabe von
- 25 Verbindungen der Formel I und Caromax<sup>®</sup>. Caromax<sup>®</sup> kann dabei auch in Form von Lebensmitteln, wie z.B. in Backwaren oder Müsliriegeln, verabreicht werden.

Es versteht sich, dass jede geeignete Kombination der erfindungsgemäßen

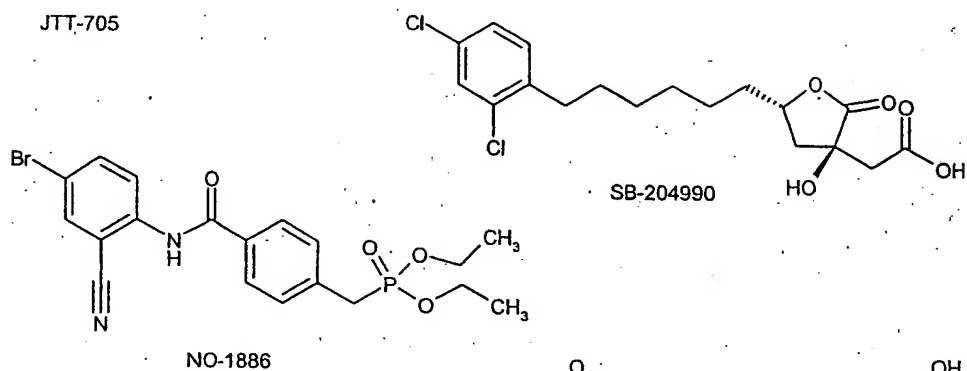
Verbindungen mit einer oder mehreren der vorstehend genannten Verbindungen und

- 30 wahlweise einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen als unter den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung fallend angesehen wird.

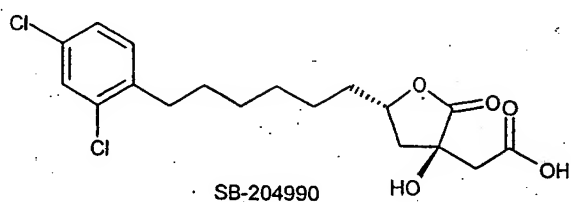
18



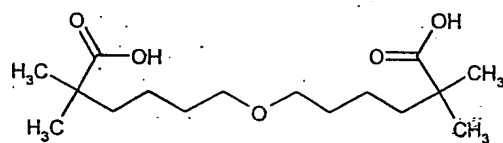
JTT-705



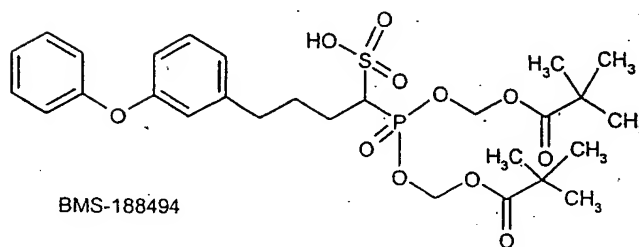
SB-204990



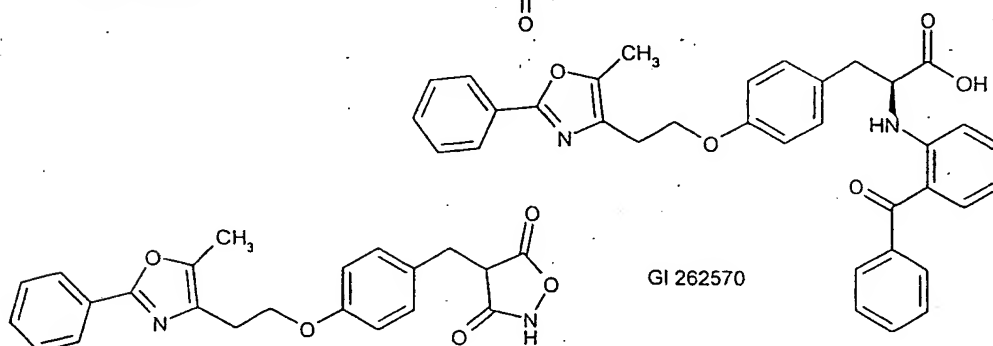
CI-1027



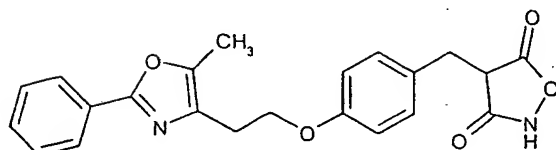
BMS-188494



GI 262570



JTT-501



Diese Erfindung bezieht sich weiterhin auf die Verwendung von Verbindungen der Formel I und ihren pharmazeutischen Zusammensetzungen als PPAR-Liganden-Rezeptor-Binder. Die erfindungsgemäßen PPAR-Liganden-Rezeptor-Binder eignen  
5 sich als Agonisten oder Antagonisten des PPAR-Rezeptors.

Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptoren (PPAR) können in die drei Subtypen  $PPAR\alpha$ ,  $PPAR\delta$  und  $PPAR\gamma$  unterteilt werden. Diese werden von verschiedenen Genen codiert (Motojima, Cell Structure and Function, 18:267-277, 1993). Darüber hinaus gibt es zwei Isotope von  $PPAR\gamma$ ,  $PPAR\gamma_1$  und  $\gamma_2$ . Diese beiden Proteine  
10 unterscheiden sich in 30  $NH_2$ -terminalen Aminosäuren und sind das Ergebnis eines alternativen Einsatzes von Promotoren und einer differenziellen mRNA-Spleißung (Vidal-Puig, Jiminez, Linan, Lowell, Hamann, Hu, Spiegelman, Flier, Moller, J. Clin. Invest., 97:2553-2561, 1996).

Bei PPAR-modulierten biologischen Prozessen handelt es sich um solche Prozesse,  
15 die von Rezeptoren oder Kombinationen von Rezeptoren moduliert werden, die auf die in diesem Patent beschriebenen PPAR-Rezeptor-Liganden ansprechen. Diese Prozesse umfassen beispielsweise den Plasmalipidtransport und den Fettsäurekatabolismus, die Regulierung von Insulinempfindlichkeit und Blutzuckerspiegeln, die beteiligt sind an Hypoglykämie/Hyperinsulinismus (die z.B.  
20 bedingt sind durch Funktionsstörungen der Pankreas-Betazellen, insulinsezernierende Tumoren und/oder Autoimmunhypoglykämie infolge von Autoantikörpern gegen Insulin, den Insulinrezeptor, oder Autoantikörper, die eine stimulierende Wirkung auf Pankreas-Betazellen haben), Makrophagen-Differenzierung, die zur Bildung atherosklerotischer Plaques, zu entzündlichen Reaktionen, Karzinogenese,  
25 Hyperplasie oder Adipozyten-Differenzierung führt.

Adipositas ist eine übermäßige Ansammlung von Fettgewebe. Jüngste Arbeiten auf diesem Gebiet haben aufgezeigt, dass  $PPAR\gamma$  eine zentrale Rolle bei der Genexpression und Differenzierung von Adipozyten spielt. Übermäßiges Fettgewebe ist assoziiert mit der Entwicklung schwerer Erkrankungen wie beispielsweise nicht-  
30 insulinpflichtiger Diabetes mellitus (NIDDM), Hypertonie, Erkrankungen der Koronararterien, Hyperlipidämie, Adipositas und bestimmte maligne Krankheitsbilder.

Die Adipozyten können sich durch die Bildung von Tumornekrosefaktor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) und anderen Molekülen auch auf die Glukosehomeostase auswirken.

Nicht-insulinpflichtiger Diabetes mellitus (NIDDM) oder Typ-II-Diabetes ist die häufigere Form von Diabetes. An dieser Form der Krankheit leiden etwa 90-95% der 5 Hyperglykämie-Patienten. Bei NIDDM liegen anscheinend eine Reduzierung der Masse der Pankreas-Betazellen, mehrere verschiedene Störungen der Insulinsekretion oder eine reduzierte Insulinempfindlichkeit des Gewebes vor. Die Symptome dieser Form von Diabetes umfassen Müdigkeit, häufiges Wasserlassen, Durst, verschwommenes Sehen, häufige Infektionen und langsames Heilen von 10 Wunden, diabetische Nervenschädigungen und Nierenerkrankungen.

Resistenz gegen die metabolischen Wirkungen von Insulin ist eines der Hauptmerkmale von nicht-insulinpflichtigem Diabetes (NIDDM). Insulinresistenz ist gekennzeichnet durch eine beeinträchtigte Aufnahme und Umsetzung von Glukose in insulinempfindlichen Zielorganen wie beispielsweise Adipozyten und Skelettmuskeln, 15 sowie durch eine beeinträchtigte Hemmung der hepatischen Glukoneogenese. Der funktionelle Insulinmangel und die fehlende Unterdrückung der hepatischen Glukoneogenese durch Insulin führt zu Hyperglykämie im nüchternen Zustand. Die Pankreas-Betazellen kompensieren die Insulinresistenz, indem sie verstärkt Insulin sezernieren. Doch die Betazellen können diese hohe Insulinbildung nicht 20 aufrechterhalten, so dass die Glukose-induzierte Insulinsekretion zurückgeht und es zu einer Verschlechterung der Glukosehomeostase und schließlich zur Entwicklung eines manifesten Diabetes kommt.

Hyperinsulinämie steht ebenfalls in Zusammenhang mit Insulinresistenz, Hypertriglyceridämie und erhöhten Plasmakonzentrationen von Lipoproteinen niedriger 25 Dichte. Der Zusammenhang von Insulinresistenz und Hyperinsulinämie mit diesen Stoffwechselstörungen wurde „Syndrom X“ genannt und wird stark mit einem erhöhten Risiko von Hypertonie und Erkrankungen der Koronararterien assoziiert.

Metformin ist dem Fachmann zur Behandlung von Diabetes beim Menschen bekannt (US-Patent Nr. 3,174,901). Metformin bewirkt primär eine reduzierte Glukosebildung in 30 der Leber. Troglitazon® wirkt bekanntlich primär auf die Verbesserung der Fähigkeit der Skelettmuskeln, auf Insulin zu reagieren und Glukose aufzunehmen. Es ist bekannt, dass eine Kombinationstherapie von Metformin und Troglitazon zur

Behandlung von Störungen eingesetzt werden kann, die mit Diabetes einhergehen (DDT 3:79-88, 1998).

Es wurde beobachtet, dass PPAR $\gamma$ -Aktivatoren, insbesondere Troglitazon®, bei Liposarkomen (Fett-Tumoren) Krebsgewebe in normale Zellen umwandeln (PNAS 96:3951-3956, 1999). Ferner wurde vermutet, dass PPAR $\gamma$ -Aktivatoren zur Behandlung von Brust- und Darmkrebs nützlich sein könnten (PNAS 95:8806-8811, 1998, Nature Medicine 4:1046-1052, 1998). Darüber hinaus wurden PPAR $\gamma$ -Aktivatoren wie beispielsweise Troglitazon® auch zur Behandlung des polyzystischen Ovarialsyndroms (PCO) eingesetzt. Dieses bei Frauen auftretende Syndrom ist durch chronische Anovulation und Hyperandrogenismus gekennzeichnet. Bei Frauen mit diesem Syndrom liegen häufig auch Insulinresistenz und ein erhöhtes Risiko der Entwicklung von nicht-insulinpflichtigem Diabetes mellitus vor (Dunaif, Scott, Finegood, Quintana, Whitcomb, J. Clin. Endocrinol. Metab., 81:3299, 1996).

Ferner wurde kürzlich entdeckt, dass PPAR $\gamma$ -Aktivatoren die Bildung von Progesteron steigern und die Steroidgenese in Granulosa-Zellkulturen hemmen und sich daher zur Behandlung des Klimakteriums eignen können (US-Patent Nr. 5,814,647 Urban et al., 29. September 1998; B. Lorke et al., Journal of Endocrinology, 159, 429-39, 1998). Klimakterium ist definiert als das Syndrom der endokrinen, somatischen und psychologischen Veränderungen, die zum Ende der fortpflanzungsfähigen Phase von Frauen auftreten.

Peroxisome sind Zellorganellen, die an der Kontrolle von Redox-Potenzial und oxidativem Stress von Zellen beteiligt sind, indem sie eine Vielzahl von Substraten wie beispielsweise Wasserstoffperoxid metabolisieren. Es gibt eine Reihe von Störungen, die mit oxidativem Stress assoziiert sind. So gehen beispielsweise entzündliche Reaktionen auf Gewebeverletzungen, die Pathogenese von Emphysemen, Ischämie-assoziierte Organschädigungen (Schock), Doxorubicin-induzierte Herzschädigungen, Arzneimittel-induzierte Hepatotoxizität, Atherosklerose und durch Hyperoxie bedingte Lungenschädigungen jeweils mit der Bildung reaktiver Sauerstoff-Spezies und einer Veränderung der Reduktionsfähigkeit der Zelle einher. Daher wird erwogen, dass PPAR $\alpha$ -Aktivatoren unter anderem das Redox-Potenzial und den oxidativen Stress in

Zellen regulieren und zur Behandlung dieser Störungen nützlich sein könnten (Poynter et al., J. Biol. Chem. 273, 32833-41, 1998).

Es wurde ebenfalls entdeckt, dass PPAR $\alpha$ -Agonisten die NF $\kappa$ B-medierte Transkription hemmen und dadurch verschiedene Entzündungsreaktionen modulieren, wie etwa die 5 Enzympfade der induzierbaren Stickoxid-Synthase (NOS) und Cyclooxygenase-2 (COX-2) (Pineda-Torra, I. et al., 1999, Curr. Opinion in Lipidology, 10, 151-9) und daher für therapeutische Eingriffe bei einer großen Vielfalt von Entzündungskrankheiten und anderen pathologischen Zuständen eingesetzt werden können (Colville-Nash et al., Journal of Immunology, 161, 978-84, 1998; Staels et al, 10 Nature, 393, 790-3, 1998).

Peroxisom-Proliferatoren aktivieren PPAR, die wiederum als Transkriptionsfaktoren wirken und Differenzierung, Zellwachstum und Proliferation von Peroxisomen verursachen. Es wird auch vermutet, dass PPAR-Aktivatoren eine Rolle bei Hyperplasie und Carcinogenese spielen und die enzymatischen Fähigkeiten von 15 Tierzellen wie beispielsweise Nagerzellen verändern, doch diese PPAR-Aktivatoren scheinen nur minimale negative Auswirkungen auf menschliche Zellen zu haben (Green, Biochem. Pharm. 43(3):393, 1992). Die Aktivierung von PPAR führt zu einem raschen Anstieg von Gammaglutamyltranspeptidase und -katalase.

PPAR $\alpha$  wird durch eine Reihe von Fettsäuren mittlerer Länge und langkettigen 20 Fettsäuren aktiviert und ist an der Stimulierung der  $\beta$ -Oxidation von Fettsäuren in Geweben wie Leber, Herz, Skelettmuskel und braunes Fettgewebe beteiligt (Issemann und Green, ibid.; Beck et al., Proc. R. Soc. Lond. 247:83-87, 1992; Gottlicher et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:4653-4657, 1992). Pharmakologische PPAR $\alpha$ -Aktivatoren wie beispielsweise Fenofibrat, Clofibrat, Gemfibrozil und Bezafibrat sind 25 ebenfalls an der erheblichen Reduzierung von Plasmatriglyceriden sowie einer mäßigen Reduzierung von LDL-Cholesterin beteiligt, und sie werden insbesondere zur Behandlung von Hypertriglyceridämie, Hyperlipidämie und Adipositas eingesetzt. PPAR $\alpha$  ist bekanntlich auch an entzündlichen Störungen beteiligt (Schoonjans, K., Current Opinion in Lipidology, 8, 159-66, 1997).

30 Der menschliche nukleäre Rezeptor PPAR $\delta$  wurde aus einer cDNA-Bibliothek menschlicher Osteosarkomzellen kloniert und wird bei A. Schmidt et al., Molecular Endocrinology, 6:1634-1641 (1992) vollständig beschrieben. Der Inhalt dieser



Ausführungen wird durch Bezugnahme in diese Patentschrift aufgenommen. Es sei darauf hingewiesen, dass PPAR $\delta$  in der Literatur auch als PPAR $\beta$  und als NUC1 bezeichnet wird, wobei sich jeder dieser Namen auf denselben Rezeptor bezieht. So wird der Rezeptor beispielsweise bei A. Schmidt et al., Molecular Endocrinology, 5 6:1634-1641, 1992 als NUC1 bezeichnet. PPAR $\delta$  wird sowohl in embryonalen als auch in adulten Geweben festgestellt. Es wurde berichtet, dass dieser Rezeptor an der Regulierung der Expression einiger fettspezifischer Gene beteiligt ist und eine Rolle im Prozess der Adipogenese spielt (Amri, E. et al., J. Biol. Chem. 270, 2367-71, 1995). Man weiß, dass atherosklerotische Erkrankungen durch eine Reihe von Faktoren 10 verursacht werden wie beispielsweise Hypertonie, Diabetes, geringe Spiegel von Lipoproteinen hoher Dichte (HDL) und hohe Spiegel von Lipoproteinen niedriger Dichte (LDL). Zusätzlich zur Reduzierung der Risiken durch Effekte auf die Konzentration der Plasmalipide und andere Risikofaktoren haben PPAR $\alpha$ -Agonisten direkte atheroprotektive Wirkungen (Frick, M.H. et al., 1997, Circulation 96:2137-2143, 15 de Faire et al., 1997, Cardiovasc. Drugs Ther. 11 Suppl. 1:257-63). Kürzlich wurde festgestellt, dass PPAR $\delta$ -Agonisten nützlich sind, um HDL-Spiegel zu erhöhen und sich daher zur Behandlung atherosklerotischer Erkrankungen eignen (Leibowitz et al., WO/9728149). Atherosklerotische Erkrankungen umfassen Gefäßkrankheiten, koronare Herzkrankheit, zerebrovaskuläre Erkrankungen und 20 Erkrankungen der peripheren Gefäße. Koronare Herzkrankheit umfasst Tod durch koronare Herzkrankheit, Myokardinfarkt und koronare Revaskularisierung. Zerebrovaskuläre Erkrankungen umfassen ischämische oder hämorrhagische Infarkte und transiente ischämische Anfälle. PPAR $\gamma$ -Subtypen sind an der Aktivierung der Adipozyten-Differenzierung beteiligt und 25 spielen keine Rolle bei der Stimulierung der Peroxisomproliferation in der Leber. Die Aktivierung von PPAR $\gamma$  ist an der Adipozyten-Differenzierung durch die Aktivierung der Adipozyten-spezifischen Genexpression beteiligt (Lehmann, Moore, Smith-Oliver, Wilkison, Willson, Kliewer, J. Biol. Chem., 270:12953-12956, 1995). Die DNA-Sequenzen der PPAR $\gamma$ -Subtypen sind bei Elbrecht et al., BBRC 224, 431-437 (1996) 30 beschrieben. Obwohl Peroxisom-Proliferatoren einschließlich Fibraten und Fettsäuren die transkriptionale Aktivität von PPARs aktivieren, wurden nur Prostaglandin J<sub>2</sub>-Derivate wie der Arachidonsäure-Metabolit 15-Deoxy-Delta<sup>12</sup>, 14-Prostaglandin J<sub>2</sub>

(15d-PGJ<sub>2</sub>) als natürliche Liganden identifiziert, die spezifisch für den PPAR $\gamma$ -Subtyp sind, der auch an Thiazolidindione bindet. Dieses Prostaglandin aktiviert die PPAR $\gamma$ -abhängige Adipogenese, aktiviert PPAR $\alpha$  aber nur in hohen Konzentrationen (Formann, Tontonoz, Chen, Brun, Spiegelman, Evans, Cell, 83:803-812, 1995; 5 Kliewer, Lenhard, Wilson, Patel, Morris, Lehmann, Cell, 83:813-819, 1995). Dies ist ein weiterer Hinweis darauf, dass die Subtypen der PPAR-Familie sich in ihrer pharmakologischen Reaktion auf Liganden unterscheiden.

Daraus ergibt sich, dass Verbindungen, die PPAR $\alpha$  oder sowohl PPAR $\alpha$  als auch PPAR $\gamma$  aktivieren, wirkungsvolle hypotriglyceridämische Arzneimittel sein müssten, die 10 zur Behandlung von mit Atherosklerose assoziierter Dislipidämie, nicht-insulinpflichtigem Diabetes mellitus, Syndrom X (Staels, B. et al., Curr. Pharm. Des., 3 (1), 1-4 (1997)) und familiärer kombinierter Hyperlipidämie (FCH) eingesetzt werden können. Syndrom X ist das Syndrom, das durch ein erstes insulinresistentes Stadium charakterisiert ist, das Hyperinsulinämie, Dyslipidämie und eine beeinträchtigte 15 Glukosetoleranz bewirkt und zu nicht-insulinpflichtigem Diabetes mellitus (Typ II-Diabetes) progredieren kann, der durch Hyperglykämie gekennzeichnet ist. FCH ist durch Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie bei demselben Patienten und in derselben Familie gekennzeichnet.

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I, die sich zur Modulierung 20 von PPAR-Rezeptoren eignen, sowie eine Reihe anderer damit verbundener pharmazeutischer Anwendungen.

Die Verbindungen der Formel I eignen sich insbesondere zur Behandlung von Dyslipidämie, Insulinresistenz, Typ I und Typ II Diabetes, Störungen der Glucose-Toleranz, Syndrom X, Obesitas, Essstörungen, Thrombosen, Entzündungen, 25 Cardiomyopathie sowie zum Beta-Zellen Schutz und Fettsäure-Oxidationsschutz (siehe z.B. Jean-Charles Fruchart, Bart Staels and Patrick Duriez: PPARS, Metabolic Disease and Atherosclerosis, Pharmacological Research, Vol. 44, No. 5, 2001; Sander Kersten, Beatrice Desvergne & Walter Wahli: Roles of PPARs in health and disease, NATURE, VOL 405, 25 MAY 2000; Ines Pineda Torra, Giulia 30 Chinetti, Caroline Duval, Jean-Charles Fruchart and Bart Staels: Peroxisome proliferator-activated receptors: from transcriptional control to clinical practice, Curr Opin Lipidol 12: 2001, 245-254).

Die Wirksamkeit der Verbindungen wurde wie folgt getestet:

5 Für die Analyse der Wirkstärke von Substanzen, die an humanes PPARalpha binden und es in agonistischer Weise aktivieren, wird eine stabil transfizierte HEK-Zelllinie (HEK= human embryo kidney) benutzt, die hier als „PPARalpha-Reporterzelllinie“ bezeichnet wird.

Die Aktivität von PPARalpha-Agonisten wird in einem 3-Tagestest bestimmt, der  
10 nachfolgend beschrieben ist:

Die PPARalpha-Reporterzelllinie wird bis zu einer 80 %igen Konfluenz in DMEM-Medium (# 41965-039, Life Technologies) kultiviert, das mit folgenden Zusätzen  
15 versehen ist: 10% cs-FKS (fötales Kälberserum, #SH-30068.03, Hyclone), Antibiotika (0,5 mg/ml Zeozin [#R250-01, Invitrogen], 0,5 mg/ml G418 [#10131-019, Life Technologies], 1% Penicillin-Streptomycin- Lösung [#15140-031, Life Technologies]) und 2 mM L-Glutamin (#25030-032, Life Technologies). Die Kultivierung erfolgt in  
20 Zellkulturbrutschrank bei 37°C und 5% CO<sub>2</sub>. Die zu 80% konfluenten Zellen werden einmal mit 30 ml PBS gewaschen (#14190-094, Life Technologies), mit 2 ml Trypsinlösung (#25300-054, Life Technologies) für 2 min bei 37°C behandelt, in 5 ml des oben beschriebenen Mediums aufgenommen und in einem Zellzählgerät gezählt. Nach der Verdünnung auf 500.000 Zellen/ml werden jeweils 100.000 Zellen pro Loch  
25 einer 96 Loch-Mikrotiterplatte mit klarem Plastikboden (#3610, Corning Costar) ausgesät. Die Platten werden für 24 h in einem Zellkulturbrutschrank bei 37°C und 5% CO<sub>2</sub> inkubiert.

30 Zu testende PPARalpha-Agonisten werden in einer Konzentration von 10 mM in DMSO gelöst. Diese Stocklösung wird in phenolrot-freiem DMEM Medium (#21063-029, Life Technologies) verdünnt, das mit 5% of cs-FKS (#SH-30068.03, Hyclone), 2

mM L-Glutamin (#25030-032, Life Technologies) und den bereits unter dem Punkt „Aussaat der Zellen“ beschriebenen Antibiotika (Zeozin, G418, Penicillin und Streptomycin) versetzt war.

Üblicherweise werden Testsubstanzen in 11 verschiedenen Konzentrationen getestet (10  $\mu$ M; 3.3  $\mu$ M; 1  $\mu$ M; 0.33  $\mu$ M; 0,1  $\mu$ M; 0,033  $\mu$ M; 0,01  $\mu$ M; 0,0033  $\mu$ M; 0,001  $\mu$ M; 0,00033  $\mu$ M; und 0,0001  $\mu$ M). Potentere Verbindungen werden in Konzentrationsbereichen von 1  $\mu$ M bis 10 pM bzw. 100 nM bis 1 pM geprüft.

Das Medium der an Tag 1 ausgesäten PPARalpha-Reporterzelllinie wird vollständig aus jedem Loch abgesaugt und die in Medium verdünnten Testsubstanzen sofort zu den Zellen zugegeben. Die Verdünnung und Zugabe der Substanzen kann mit einem Roboter erfolgen (Beckman Biomek 2000). Das Endvolumen der in Medium verdünnten Testsubstanzen beträgt 100  $\mu$ l pro Loch einer 96 Lochplatte. Die DMSO-Konzentration in dem Assay ist immer unter 0.1 % v/v, um zelltoxische Effekte des Lösungsmittels zu vermeiden.

Jede Platte wird mit einem Standard PPARalpha-Agonisten belegt, der ebenfalls in 11 verschiedenen Konzentrationen verdünnt wird, um die Funktionsfähigkeit des Assays in jeder Einzelplatte nachzuweisen. Die Testplatten werden für 24h in einem Brutschrank bei 37°C und 5% CO<sub>2</sub> inkubiert.

20

Die mit den Testsubstanzen behandelten PPARalpha-Reporterzellen werden aus dem Brutschrank entnommen und für 1h bei -20°C eingefroren, um die Zelllyse zu verbessern. Nach dem Auftauen der Platten, das über mindestens 30 min. bei Raumtemperatur erfolgt, werden 50  $\mu$ l Puffer 1 (Luc-Screen kit #LS1000, PE Biosystems Tropix) zu jedem Loch zupipettiert und die Platten im Anschluß daran in ein Lumineszenzmeßgerät mit Pipettiereinheit (Luminoscan Ascent, LabSystems) überführt. Die Luziferasereaktion wird in dem Meßgerät durch Zupipettieren von je 50  $\mu$ l Puffer 2 (Luc-Screen kit #LS1000, PE Biosystems Tropix) zu jedem Loch der 96 Lochplatte gestartet. Die Zugabe des Puffers in jedes einzelne Loch erfolgt in definierten und gleichen Zeitintervallen nach den Angaben des Geräteherstellers

(LabSystems). Alle Proben werden exakt 16 min. nach Zugabe von Puffer 2 gemessen. Die Meßzeit beträgt 10 sec. pro Probe.

5 Die Rohdaten des Lumineszenzmeßgerätes werden in ein Microsoft Excel-File transferiert. Dosis-Wirkungskurven, sowie  $EC_{50}$ -Werte werden mit dem Programm XL.Fit nach Vorgabe des Herstellers (IDBS) berechnet.

10 Die Ergebnisse für die Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I sind in der folgenden Tabelle I angegeben:

Tabelle I

Beispiel Nr.	EC50 PPARalpha [nM]
I	1
II	0.3
IV	0.3
VII	4
X	0.5
XIX	16
XXIV	0.9
XXV	13
XXVIII	14
XXIX	32
XXXII	0.97
XXXIV	0.82
XXXVI	0.62
XXXVIII	0.57
XLI	0.6
XLIII	0.58
XLIV	0.93
XLV	10
XLVI	0.56
XLVII	1.1

Aus der Tabelle I ist ersichtlich, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel 5 I den PPAR $\alpha$ -Rezeptor aktivieren und damit analog zu klinisch verwendeten Fibraten

im Organismus eine Triglyceridsenkung bewirken (siehe z.B. J.-Ch. Fruchard et al.,: PPARs, Metabolic Disease and Atherosclerosis,

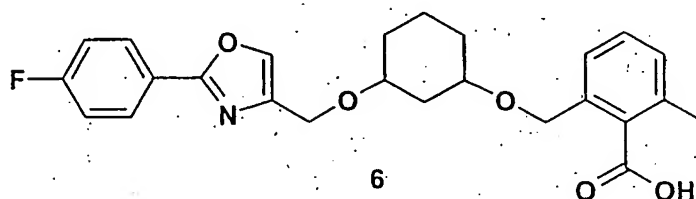
Pharmacological Research, Vol. 44, No. 5, 2001; S. Kersten et al.: Roles of PPARs in health and disease, NATURE, VOL 405, 25 MAY 2000 ;I. Pineda et al.:

5 Peroxisome proliferator-activated receptors: from transcriptional control to clinical practice, Curr Opin Lipidol 12: 2001, 245-254).

Die nachfolgend aufgeführten Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung, ohne diese jedoch einzuschränken. Die gemessenen Fest-, bzw. Zersetzungspunkte (Fp.)

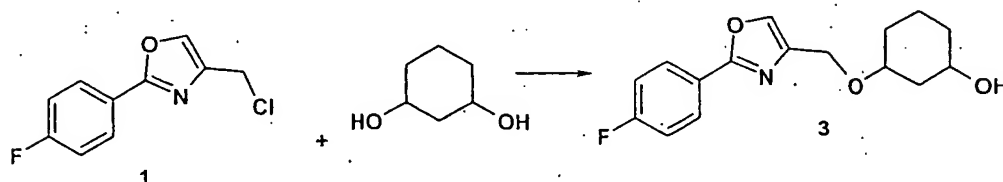
10 wurden nicht korrigiert und sind generell von der Aufheizgeschwindigkeit abhängig.

#### Beispiel I



15

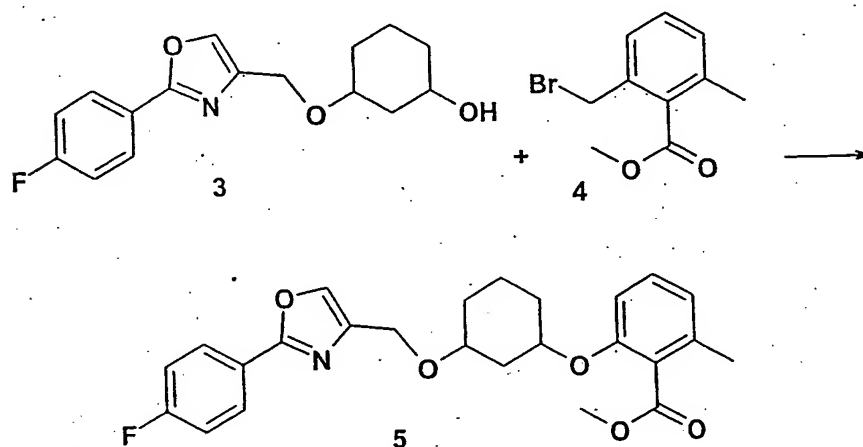
#### 3-[2-(4-Fluorophenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexanol 3



20 In eine Mischung von 50 ml Dimethylformamid und 50 ml Tetrahydrofuran gibt man unter Eiskühlung zunächst 2.25 g 80-proz. Natriumhydrid-Suspension und dann 5.8g 1,3-Cyclohexandiol. Man rührt 3 Std. bei ca. 25°C nach. Dann gibt man 10.5 g 4-Chlormethyl-2-(4-fluorophenyl)-oxazol (1) dazu, erwärmt auf 70°C und kontrolliert durch Dünnschichtchromatographie. Nach beendeter Umsetzung wird auf Eiswasser  
25 gegossen und mit Ethylacetat extrahiert. Nach Abtrennung wird die organische Phase

getrocknet, eingeeengt und der Rückstand an Kieselgel durch Flash-Chromatographie gereinigt (Ethylacetat/n-Heptan = 1:1). Man erhält den Alkohol **3** als Öl.  $C_{16}H_{18}FNO_3$  (291.33) MS(ESI): 292 ( $M + H^+$ )

**5** 2-{3-[2-(4-Fluor-phenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxy}-6-methyl-benzoesäure-methylester **5**

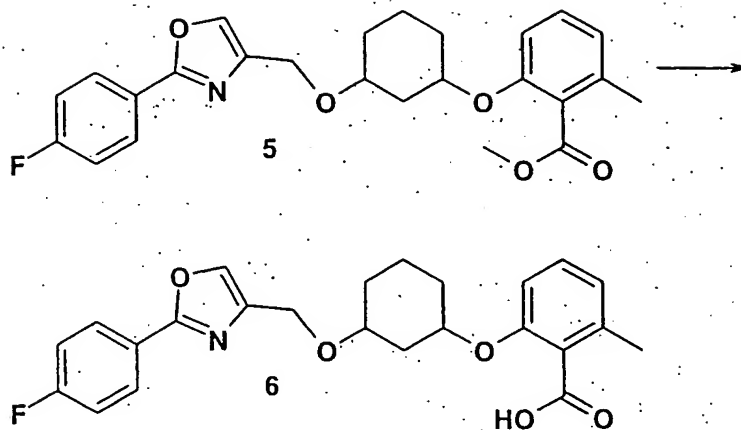


**10** In eine Mischung von 10 ml Dimethylformamid und 20 ml Tetrahydrofuran werden unter Eiskühlung 0.3 g Natriumhydrid-Suspension (80%) eingetragen. Anschließend gibt man 1g Alkohol **3** in 5 ml Tetrahydrofuran dazu und rührt 1 Std. bei Raumtemp. Danach gibt man 0.8 g Bromid **4** dazu und rührt unter DC-Kontrolle bei Raumtemp. 3-5 Std. bis zu weitgehender Umsetzung. Man gießt auf Eiswasser, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit wenig Wasser, trocknet über Natriumsulfat, engt i.Vak. ein und reinigt den Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel (Ethylacetat:n-Heptan = 1:2). Man erhält den Methylester **5** als Öl.  $C_{26}H_{28}FNO_5$  (453.52) MS(ESI): 454 ( $M + H^+$ ).

**20** 2-{3-[2-(4-Fluorphenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxy}-6-methyl-benzoesäure **6**



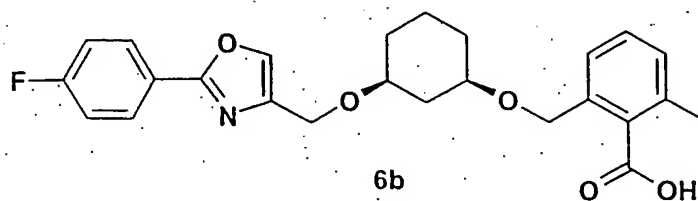
31



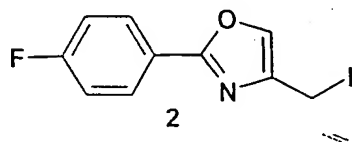
2g Ester 5 werden in 150 ml tert. Butanol und 24 ml 50proz. Kalilauge 6 Std. zum Rückfluss erhitzt. Man entfernt 4/5 des Butanols i.Vak., verdünnt mit Wasser und 5 säuert unter Eiskühlung an. Man extrahiert das Produkt mit Dichlormethan, trocknet über Natriumsulfat, engt i.Vak. ein und erhält durch Filtration des Rückstands über Kieselgel ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH} = 20:1$ ) die Säure 6  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{FNO}_5$  (432.42) MS(ESI): 433 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ).

10

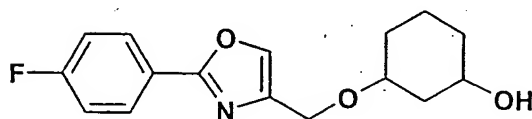
Beispiel II



15 2-(4-Fluorophenyl)-4-iodomethyl-oxazol 2



31 g (123 mmol) p-Fluorbenzamid und 33 g (123 mmol) 1,3-Dichloraceton werden bei 120 °C ohne Lösungsmittel 2 Stunden gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird mit 250 ml Ethylacetat angelöst. Diese Lösung verdünnt man mit 5 400 ml n-Heptan und wäscht 3 mal mit gesättigter NaCl-Lösung. Die organische Phase wird über 250 ml Kieselgel filtriert und mit 200 ml n-Heptan/Ethylacetat (4:1) nachgewaschen. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels erhält man 4-Chlormethyl-2-(4-fluorphenyl)-oxazol 1 als Rohprodukt. Dieses wird in 650 ml Aceton gelöst und dann werden 90 g NaI zugegeben. Anschließend wird 16 Stunden zum 10 Rückfluß erhitzt, dann das Lösungsmittel weitgehend entfernt, der feste Rückstand in 200 ml n-Heptan/Ethylacetat (1:1) suspendiert und über 200 ml Kieselgel filtriert. Der Niederschlag wird noch mit 500 ml n-Heptan/Ethylacetat (1:1) nachgewaschen und die organische Phase eingeengt. Beim Einengen beginnt die Kristallisation des Iodides 2 als weißes Kristallisat. DC n-Heptan/Ethylacetat (6:1).  $R_f = 0.4$  für 2 und  $R_f = 0.35$  für 15 1.  $C_{10}H_7FNO$  (303.08) MS(ESI): 304 ( $M + H^+$ ).



3a (cis) und 3b (trans)

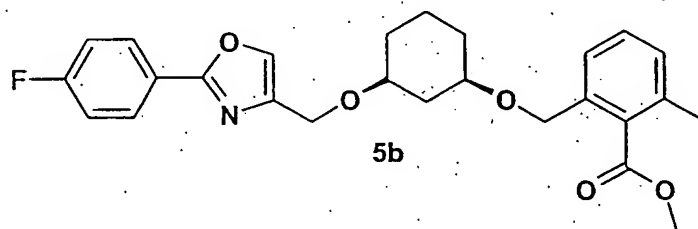
20 10.8 g (93.1 mmol) cis/trans-1,3-Cyclohexandiol und 15.4 g (61.8 mmol) Dibutylzinnoxid werden in 800 ml Toluol 5 Stunden am Wasserabscheider erhitzt. Nach dem Abdestillieren von 400 ml Toluol läßt man auf Raumtemperatur abkühlen und gibt nacheinander 280 ml trockenes DMF, 15g (49.5 mmol) 2 und 12,7g (80.1 mmol) trockenes CsF zu. Die heterogene Mischung wird 20 Stunden bei 25 Raumtemperatur gerührt (DC-Kontrolle Edukt 2). Nach Zugabe von 200 ml Ethylacetat wird dreimal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über 150 ml Kieselgel filtriert und eingeengt. Der Rückstand kristallisiert nach Zugabe von n-Heptan/Ethylacetat (6:1). Nach weiterem Umkristallisieren aus n-

Heptan/Etylacetat erhält das Produkt 3a (cis-Enantiomerengemisch). Das trans-Enantiomerengemisch 3b wird aus der Mutterlauge nach Einengen und Chromatographie gewonnen. DC n-Heptan/Ethylacetat (1:1).  $R_f$  3a (cis) = 0.2,  $R_f$  3b (trans) = 0.3.  $C_{16}H_{18}FNO_3$  (291.33) MS(ESI): 292 ( $M + H^+$ ).

5 Die Auftrennung des Enantiomerenpaares 3a erfolgt durch chirale HPLC. Dabei wird zuerst das rechtsdrehende (+)Enantiomer (+)3a und danach das linksdrehende (-)Enantiomer (-)3a eluiert (Chiralpak AD 250 x 4.6; Acetonitril/Methanol (9:1).

Die Zuordnung der absoluten Stereochemie erfolgt durch Röntgenstrukturanalyse der  
10 Camphansäureester der getrennten Diastereomeren 3.

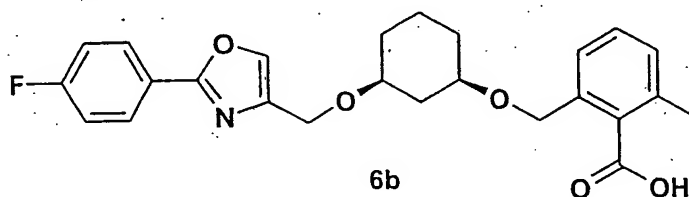
cis-2-(3-(2-(4-Fluorphenyl)-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy-methyl)-6-methylbenzoesäuremethylester 5b



15

1.05 g (3.6 mmol) (-)3a, 1.3 g (5.4 mmol) 4 und 130 mg KI werden in 12 ml trockenem DMF gelöst. Nach Zugabe von 140 mg (5.7 mmol) 95 %-igem NaH läßt man 1 Stunde bei Raumtemperatur rühren. Um bessere Ausbeuten bezüglich Edukt (-)3a zu  
20 erhalten, werden weitere 2 mal die gleiche Menge an 4 und NaH zugegeben und jeweils 1 Stunde gerührt. Dann läßt man über Nacht stehen. Die Reaktionslösung wird mit 150 ml Ethylacetat verdünnt und auf 50 ml Wasser gegossen. Nach weiterem 2 maligen Waschen mit NaCl-Lösung wird die organische Phase über Kieselgel filtriert, eingeeengt und der Rückstand mit Flashchromatographie (n-Heptan/Ethylacetat, 1:1 )  
25 gereinigt. Man erhält 5b als farblosen, amorphen Feststoff. DC n-Heptan/Ethylacetat (1:1).  $R_f$  = 0.5.  $C_{26}H_{28}FNO_5$  (453.52) MS(ESI): 454 ( $M + H^+$ ).

(+)-cis-2-(3-(2-(4-Fluorophenyl)-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy-methyl)-6-methylbenzoessäure **6b**

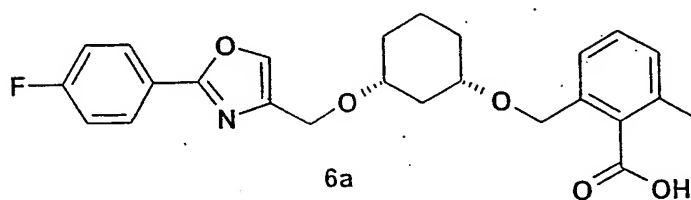


5

4.2 g (9.2 mmol) **5b** werden in 120 ml t-BuOH gelöst. Nach Zugabe von 50 ml 50% KOH aq. wird 24 Stunden bei 100 °C gekocht. Zum Aufarbeiten läßt man abkühlen und verdünnt dann mit 100 ml Ethylacetat. Durch Zugabe von 2 N wäßriger HCl wird die wäßrige Phase leicht sauer eingestellt und weitere 2 mal mit 100 ml Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase trocknet man über MgSO<sub>4</sub>, filtriert, engt ein und reinigt den Rückstand mit Flashchromatographie (Methylenchlorid/Methanol/conz. Ammoniak, 30/5/1). Man erhält **6b** als weißen, amorphen Feststoff. DC (Methylenchlorid/Methanol/conz. Ammoniak, 30/5/1). R<sub>f</sub> = 0.3. Umkristallisation aus Toluol. C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>FNO<sub>5</sub> (432.42) MS(ESI): 433 (M + H<sup>+</sup>).

15

### Beispiel III



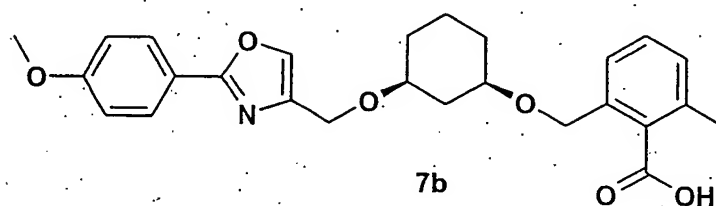
20

(-)-cis-2-(3-(2-(4-Fluorophenyl)-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxymethyl)-6-methylbenzoessäure **6a**

Aus (+)3a und 2-Brommethyl-6-methyl-benzoesäuremethylester 4 erhält man analog zu Beispiel I das Produkt 6a mit dem Molekulargewicht 432.42 ( $C_{25}H_{26}FNO_5$ ); MS(ESI): 433 ( $M+H^+$ ).

5

## Beispiel IV

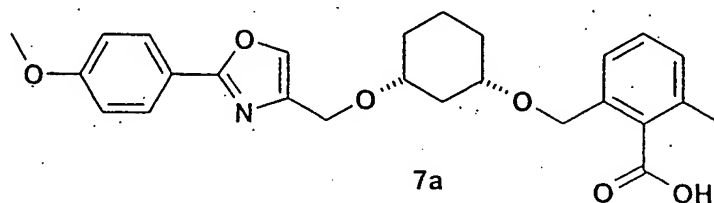


cis-2-(3-(2-(4-Methoxyphenyl)-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy-methyl)-6-methyl-  
10 benzoessäure **7b**

170 mg (0.39 mmol) **6b** werden in 4 ml 5.6 M NaOMe/MeOH-Lösung 20 Stunden bei 120 °C Ölbadtemperatur erhitzt. Nach Zugabe von Ethylacetat und 2 N HCl wird analog der Synthese von **6b** aufgearbeitet. Man erhält **7b** als farblosen, amorphen Feststoff. DC: (Methylenchlorid/Methanol/conz. Ammoniak, 30/5/1).  $R_f \sim 0.3$ .

$C_{26}H_{29}NO_6$  (451.52) MS(ESI): 452 ( $M + H^+$ ).

Auf gleichem Weg erhält man aus **6a** das stereoisomere **7a**:

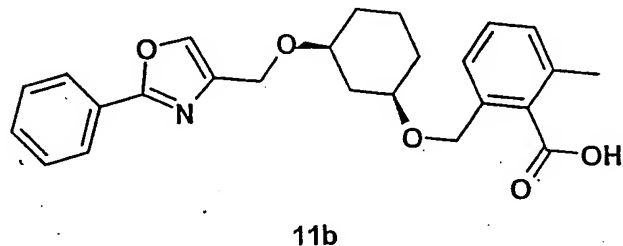
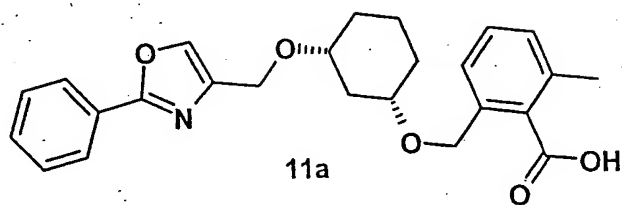


20 DC: (Methylenchlorid/Methanol/conz. Ammoniak, 30/5/1).  $R_f \sim 0.3$ .

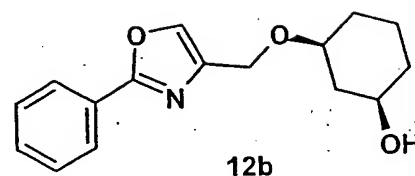
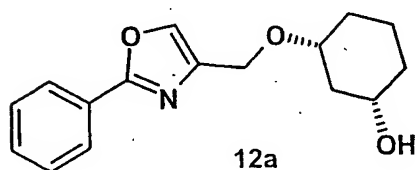
$C_{26}H_{29}NO_6$  (451.52) MS(ESI): 452 ( $M + H^+$ ).

36

Beispiel V (11a) und Beispiel VI (11b)



5 cis-3-(2-Phenyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexanol 12a,b



Aus 1,3-Cyclohexandiol und 4-Iodomethyl-2-phenyl-oxazol erhält man das Racemat 12 mit dem Molekulargewicht von 273.33 ( $C_{16}H_{19}NO_3$ ); MS(ESI): 274 ( $M+H^+$ ).

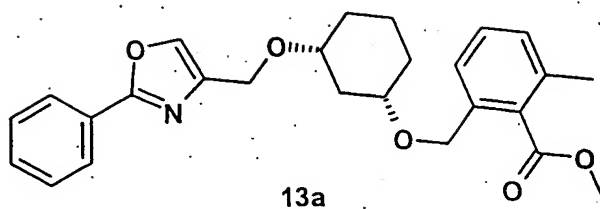
10

Die Trennung der Enantiomeren erfolgt durch HPLC an einer chiralen Säule. Dabei wird zuerst das (+)-Enantiomer 12a und danach das (-)-Enantiomer 12b eluiert (Chiralpak OD 250x4.6; n-Heptan:Ethanol:Acetonitril = 110: 2:1 + 0.05% Trifluoressigsäure).

15

cis-2-Methyl-6-[3-(2-phenyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-benzoesäuremethylester 13a

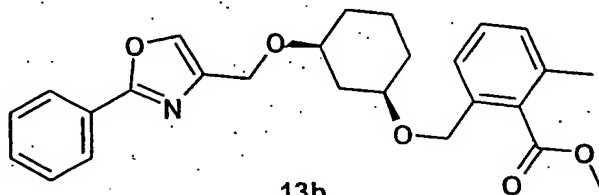
37



13a

Aus 12a und 2-Brommethyl-6-methyl-benzoesäuremethylester erhält man 13a mit dem Molekulargewicht von 435.52 ( $C_{26}H_{29}NO_5$ ); MS(ESI): 436 ( $M+H^+$ ).

cis-2-Methyl-6-[3-(2-phenyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-benzoesäuremethylester 13b



13b

10

Aus 12b und 2-Brommethyl-6-methyl-benzoesäuremethylester erhält man 13b mit dem Molekulargewicht von 435.52 ( $C_{26}H_{29}NO_5$ ); MS(ESI): 436 ( $M+H^+$ ).

15

cis-2-Methyl-6-[3-(2-phenyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-benzoesäure  
**11a**

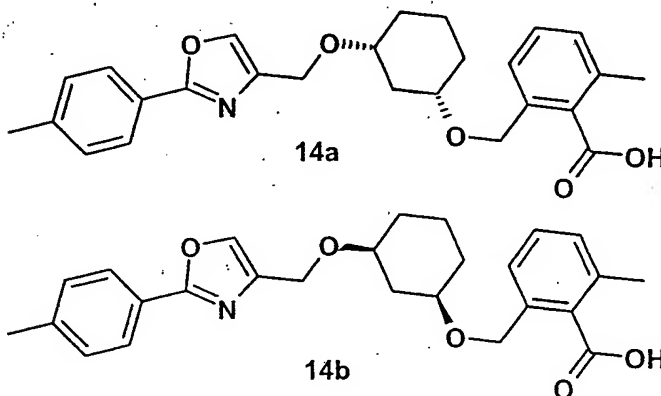
Aus **13a** erhält man durch Verseifung **11a** mit dem Molekulargewicht von 421.50  
 5 ( $C_{25}H_{27}NO_5$ ); MS(ESI): 422 ( $M+H^+$ ).

cis-2-Methyl-6-[3-(2-phenyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-benzoesäure  
**11b**

10

Aus **13b** erhält man analog **11b** mit dem Molekulargewicht von 421.50 ( $C_{25}H_{27}NO_5$ );  
 MS(ESI): 422 ( $M+H^+$ ).

15 Beispiel VII (14a) und Beispiel VIII (14b)

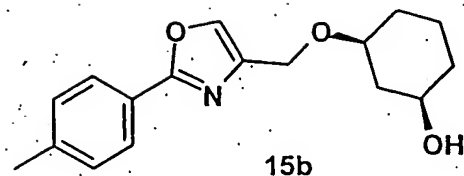
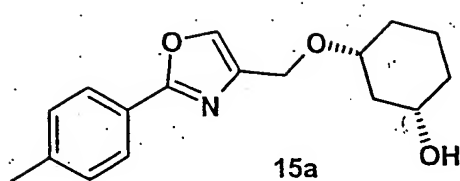


Cis-3-(2-p-Tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexanol **15a,b**

20



39



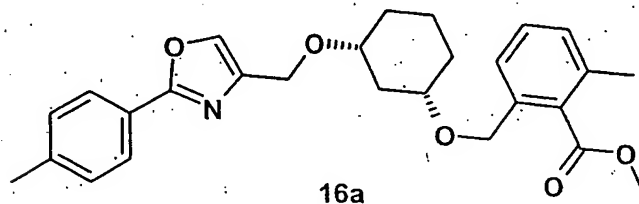
Aus Cyclohexandiol und 4-Iodomethyl-2-p-tolyl-oxazol erhält man das Racemat **15** mit dem Molekulargewicht von 287.36 ( $C_{17}H_{21}NO_3$ ); MS(ESI): 288 ( $M+H^+$ ).

5

Die Trennung der Enantiomeren erfolgt durch HPLC an einer chiralen Säule. Dabei wird zuerst das (+)-Enantiomer **15a** und danach das (-)-Enantiomer **15b** eluiert (Chiralpak OD 250x4.6; n-Heptan:Ethanol:Acetonitril = 110:5:1 + 0.05% Trifluoressigsäure).

10

cis-2-Methyl-6-[3-(2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-benzoesäuremethylester **16a**

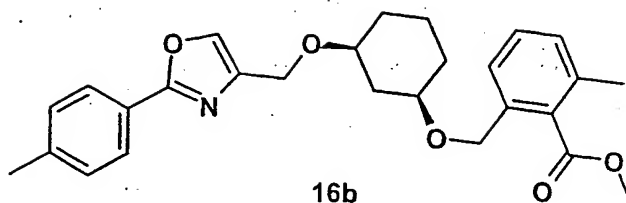


15

Aus **15a** und 2-Brommethyl-6-methyl-benzoesäuremethylester erhält man **16a** mit dem Molekulargewicht von 449.55 ( $C_{27}H_{31}NO_5$ ); MS(ESI): 450 ( $M+H^+$ ).

20 cis-2-Methyl-6-[3-(2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-benzoesäuremethylester **16b**

40



Aus **15b** und 2-Brommethyl-6-methyl-benzoesäuremethylester erhält man **16b** mit dem Molekulargewicht von 449.55 ( $C_{27}H_{31}NO_5$ ); MS(ESI): 450 ( $M+H^+$ ).

5

cis-2-Methyl-6-[3-(2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-benzoesäure  
**14a**

10 Aus **16a** erhält man **14a** mit dem Molekulargewicht von 435.52 ( $C_{26}H_{29}NO_5$ ); MS(ESI): 436 ( $M+H^+$ ).

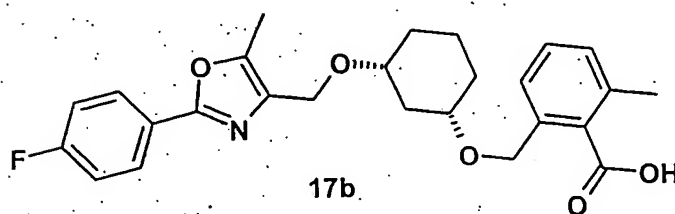
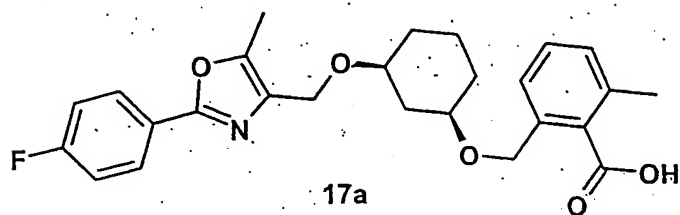
cis-2-Methyl-6-[3-(2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-benzoesäure  
15 **14b**

Aus **16b** erhält man das gewünschte Produkt mit dem Molekulargewicht von 435.52 ( $C_{26}H_{29}NO_5$ ); MS(ESI): 436 ( $M+H^+$ ).

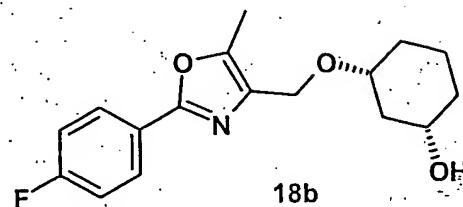
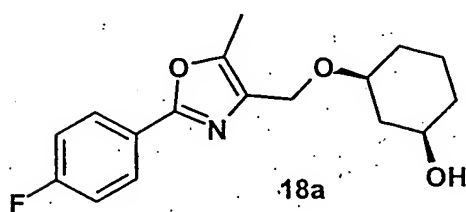
20

41

Beispiel IX (17a) und Beispiel X (17b)



5 cis-3-[2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexanol 18a,b



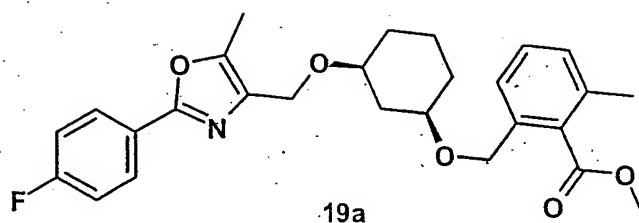
Aus Cyclohexandiol und 2-(4-Fluorphenyl)-4-iodmethyl-5-methyl-oxazol erhält man das Racemat **18** mit dem Molekulargewicht von 305.35 ( $C_{17}H_{20}FNO_3$ ); MS(ESI): 306.10 ( $M+H^+$ ).

Die Trennung der Enantiomeren erfolgt durch HPLC an einer chiralen Säule. Dabei wird zuerst das (+)-Enantiomer **18a** und danach das (-)-Enantiomer **18b** eluiert (Chiralpak OD 250x4.6; n-Heptan:Ethanol:Acetonitril = 110:2:1 + 0.05% Trifluoressigsäure).

15

cis-2-{3-[2-(4-Fluorphenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxymethyl}-6-methyl-benzoesäure methylester **19a**

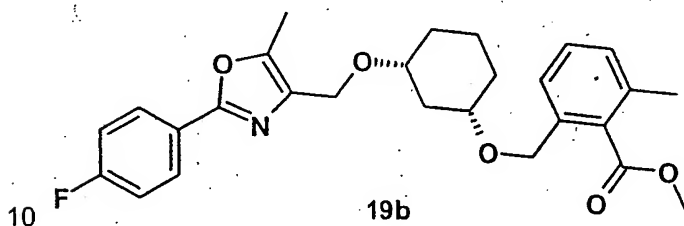
42



Aus **18a** und 2-Brommethyl-6-methyl-benzoesäuremethylester erhält man **19a** mit dem Molekulargewicht von 467.54 ( $C_{27}H_{30}FNO_5$ ); MS(ESI): 468 ( $M+H^+$ ).

5

cis-2-(3-[2-(4-Fluorphenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoesäuremethylester **19b**



10

Aus **18b** und 2-Brommethyl-6-methyl-benzoesäuremethylester erhält man **19b** mit dem Molekulargewicht von 467.54 ( $C_{27}H_{30}FNO_5$ ); MS(ESI): 468 ( $M+H^+$ ).

15 cis-2-(3-[2-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl- benzoessäure **17a**

Aus **19a** erhält man durch Verseifung **17a** mit dem Molekulargewicht von 453.52 ( $C_{26}H_{28}FNO_5$ ); MS(ESI): 454 ( $M+H^+$ ).

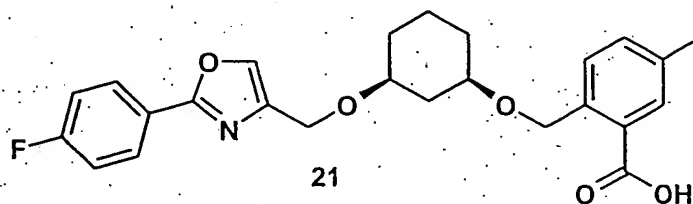
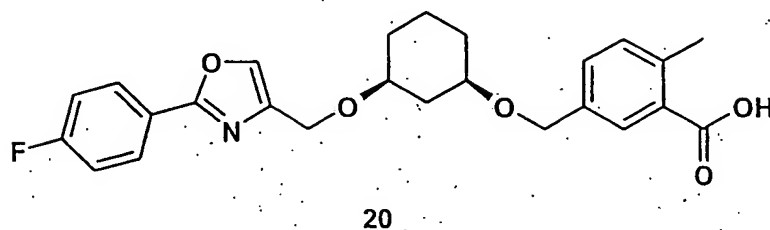
20

cis-2-(3-[2-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl- benzoessäure **17b**

Aus **19b** erhält man analog **17b** mit dem Molekulargewicht von 453.52 ( $C_{26}H_{28}FNO_5$ ); MS(ESI): 454 ( $M+H^+$ ).

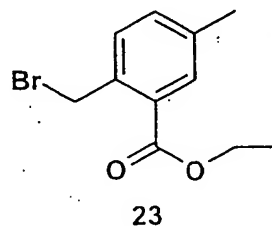
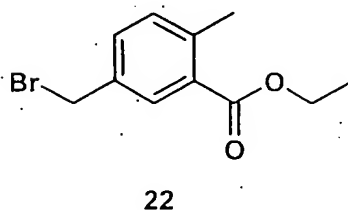
5

Beispiel XI (**20**) und Beispiel XII (**21**)



10

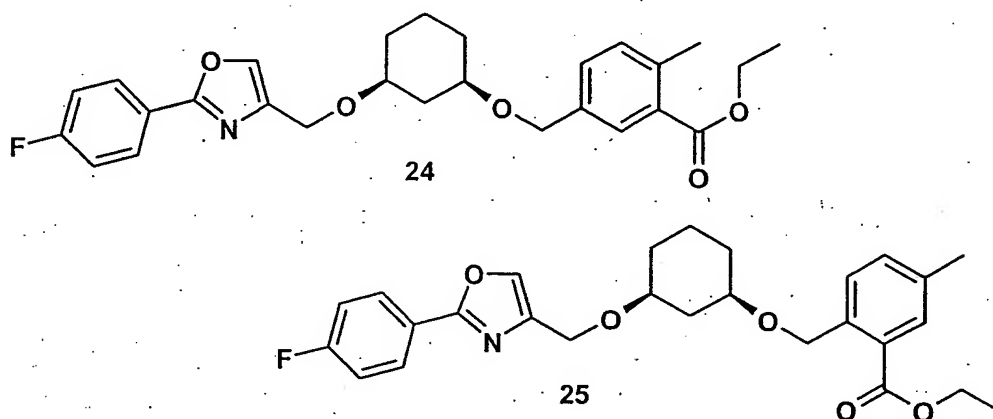
5-Bromomethyl-2-methyl-benzoesäureethylester **22** und  
2-Bromomethyl-5-methyl-benzoesäureethylester **23**



15 Eine Lösung von 3,5 g 2,5-Dimethyl-benzoesäureethylester, 3,15 g N-Bromsuccinimid und 100 ml Tetrachlorkohlenstoff wird für 3 Stunden zum Rückfluss unter Bestrahlung mit einer 300 Watt Photolampe erhitzt. Der entstehende Niederschlag wird abfiltriert und das eingeeengte Filtrat an Kieselgel chromatographiert. Man erhält so ein

angenähertes 2:3 (22:23) Gemisch der regioisomeren Benzylbromide 22 und 23 mit dem Molekulargewicht 257,13 ( $C_{11}H_{13}BrO_2$ ); MS (ESI<sup>+</sup>): 257 ( $M+H^+$ ).

Rac-cis-5-{3-[2-(4-Fluor-phenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxymethyl}-2-methyl-  
5 benzoessäureethylester 24 und rac-cis-2-{3-[2-(4-Fluoro-phenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-  
cyclohexyloxymethyl}-5-methyl-benzoessäureethylester 25.



10 Zu einer Suspension von 40 mg Natriumhydrid (55-65% in Paraffinöl) in 1 ml  
Dimethylformamid bei 0 °C wird eine Lösung von 150 mg rac-cis-3-[2-(4-Fluor-phenyl)-  
oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexanol 3a in 0.5 ml Dimethylformamid getropft. Nach  
beendeter Gasentwicklung werden 198 mg eines 2:3 Gemisches aus 5-Brommethyl-2-  
methyl-benzoessäureethylester 22 und 2-Bromomethyl-5-methyl-benzoessäureethylester  
15 23 zugesetzt. Nach 30 Minuten bei 0 °C lässt man noch 1 Stunde bei Raumtemperatur  
reagieren. Es wird in Ammoniumchloridlösung gegossen und zweimal mit MTBE  
extrahiert. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat, Filtration und Einengen am  
Rotationsverdampfer wird das Produkt durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt  
(Eluent: n-Heptan/Ethylacetat 3:1). Man erhält so das schneller eluierende Produkt  
20 rac-cis-2-{3-[2-(4-Fluoro-phenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxymethyl}-5-methyl-  
benzoessäureethylester 25 mit dem Molekulargewicht 467,54 ( $C_{27}H_{30}FNO_5$ ); MS (ESI<sup>+</sup>):  
468 ( $M+H^+$ ).

Weiterhin isoliert wird das später eluierende Produkt rac-cis-5-{3-[2-(4-Fluor-phenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxymethyl}-2-methyl-benzoesäureethylester **24** mit dem Molekulargewicht 467,54 ( $C_{27}H_{30}FNO_5$ ); MS (ESI+): 468 ( $M+H^+$ ).

5

Rac-cis-5-{3-[2-(4-Fluorphenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxymethyl}-2-methyl-benzoesäure **20**

Eine Suspension von 47 mg rac-cis-5-{3-[2-(4-Fluorphenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-  
10 cyclohexyloxymethyl}-2-methyl-benzoesäureethylester **24**, 2 ml 1,1-Dimethylethanol  
und 50 % (w/w) Kaliumhydroxid wird für 2 Stunden auf 85 °C (Ölbad) erhitzt. Es wird  
mit verdünnter Salzsäure auf pH 3 eingestellt und mit MTBE zweimal extrahiert. Nach  
dem Trocknen über Magnesiumsulfat, Filtration und Einengen am  
Rotationsverdampfer wird das Produkt durch Chromatographie gereinigt. Man erhält  
15 so das Produkt **20** mit dem Molekulargewicht 439,49 ( $C_{25}H_{26}FNO_5$ ); MS (ESI+): 440  
( $M+H^+$ ).

Analog zu **20** wird hergestellt:

20

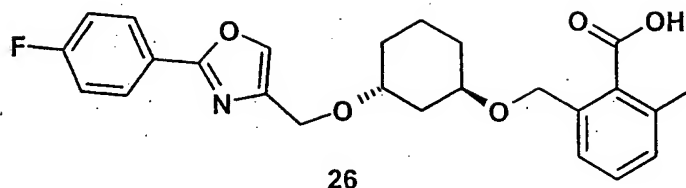
Rac-cis-2-{3-[2-(4-Fluorphenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxymethyl}-5-methylbenzoesäure **21**

aus rac-cis-2-{3-[2-(4-Fluorphenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxymethyl}-5-  
25 methyl-benzoesäureethylester **25**.

Beispiel XIII

30 rac-trans-2-{3-[2-(4-Fluor-phenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxymethyl}-6-methyl-benzoesäure **26**

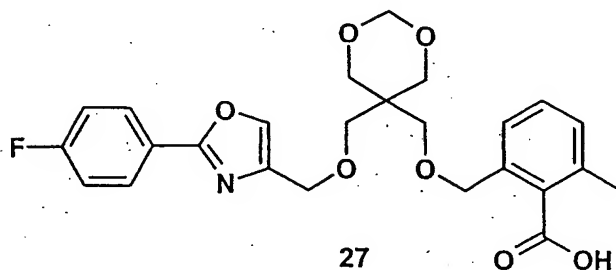
46



26

Aus rac-trans 3b und 2-Brommethyl-6-methyl-benzoesäuremethylester erhält man das Produkt 26 mit dem Molekulargewicht von 439.49 ( $C_{25}H_{26}FNO_5$ ); MS(ESI): 440 5 ( $M+H^+$ ).

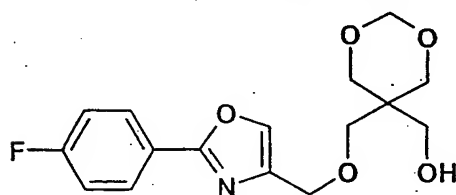
## Beispiel XIV



10

27

5-(2-(4-Fluorophenyl)-oxazol-4-ylmethoxymethyl)-1,3-dioxan-5-yl-methanol 28



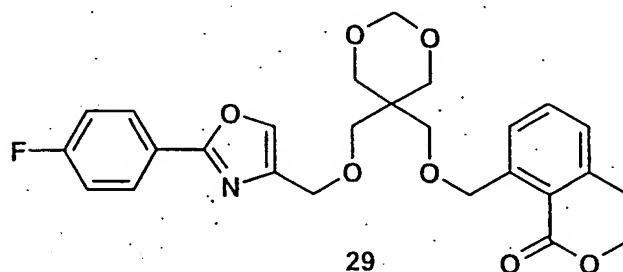
28

15 1.0 g (6.7 mmol) 5-hydroxymethyl-(1,3)dioxan-5-yl-methanol und 0.5 g (16.5 mmol) 2 werden in 20 ml trockenem DMF gelöst. Nach Zugabe von 300 mg 55%-igem NaH in Paraffinöl läßt man 1 Stunde bei Raumtemperatur rühren. Die Aufarbeitung erfolgt analog der Synthese von Verbindung 5b. Man erhält 28 als weißen amorphem



Feststoff. DC (n-Heptan/Ethylacetat 1:2).  $R_f = 0.4$ .  $C_{16}H_{18}FNO_5$  (323.33). MS 324.2  $M^+ + H^+$ .

5 2-{5-[2-(4-Fluorphenyl)-oxazol-4-ylmethoxymethyl]-[1,3]dioxan-5-ylmethoxymethyl}-6-methyl-benzoesäure methylester 29



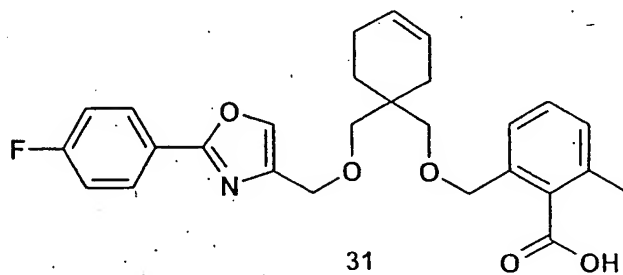
Verbindung 29 wird analog der Synthese von 5b aus 28 und 4 und hergestellt.

10

2-{5-[2-(4-Fluorphenyl)-oxazol-4-ylmethoxymethyl]-[1,3]dioxan-5-ylmethoxymethyl}-6-methyl-benzoesäure 27

15 Verbindung 27 wird analog der Synthese von 6b aus 29 durch Verseifung hergestellt.

Beispiel XV



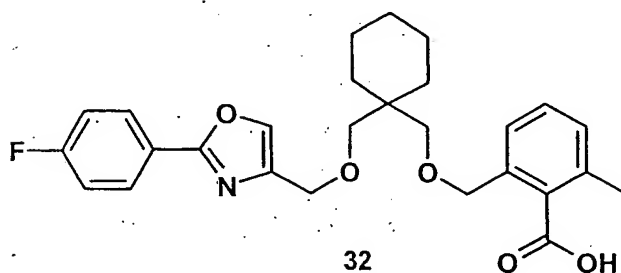
20

2-{1-[2-(4-Fluorophenyl)-oxazol-4-ylmethoxymethyl]-cyclohex-3-enylmethoxymethyl}-6-methyl-benzoesäure **31**

Ausgehend von (1-Hydroxymethyl-cyclohex-3-enyl)-methanol, Iodid **2** und Bromid **4** erhält man wie für **27** beschrieben das Produkt **31** mit dem Molekulargewicht von 465.53 ( $C_{27}H_{28}FNO_5$ ); MS(ESI): 466 ( $M+H^+$ ).

Beispiel XVI

10



2-{1-[2-(4-Fluorophenyl)-oxazol-4-ylmethoxymethyl]-cyclohexylmethoxymethyl}-6-methyl-benzoesäure **32**

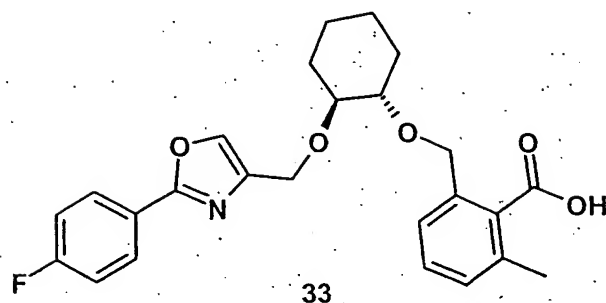
15

Ausgehend von (1-Hydroxymethyl-cyclohexyl)-methanol, Iodid **2** und Bromid **4** erhält man auf analogem Weg wie für **27** beschrieben das Produkt **32** mit dem Molekulargewicht von 467.53 ( $C_{27}H_{30}FNO_5$ ); MS(ESI): 468 ( $M+H^+$ ).

20

Beispiel XVII

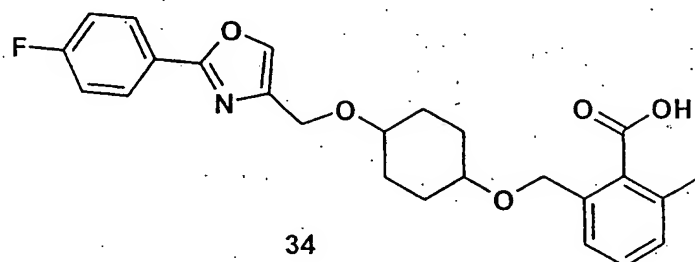
49



5 rac-trans-2-{2-[2-(4-Fluorophenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxymethyl}-6-methylbenzoic acid 33

Aus trans-1,2-Dihydroxy-cyclohexanol, Iodid 2 und Bromid 4 erhält man analog zu 27 das gewünschte Produkt mit dem Molekulargewicht von 439.49 ( $C_{25}H_{26}FNO_5$ );

10 MS(ESI): 440 ( $M+H^+$ ).



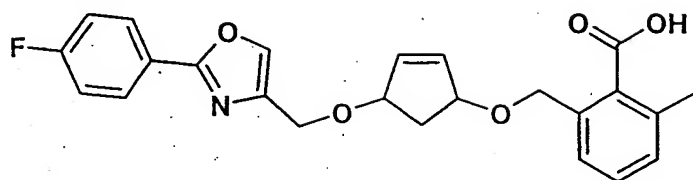
15 Beispiel XVIII

2-{4-[2-(4-Fluorophenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxymethyl}-6-methylbenzoic acid 34

20 Aus 1,4-Cyclohexandiol, Iodid 2 und Bromid 4 erhält man 34 mit dem Molekulargewicht von 439.49 ( $C_{25}H_{26}FNO_5$ ); MS(ESI): 440 ( $M+H^+$ ).

50

## Beispiel XIX



35

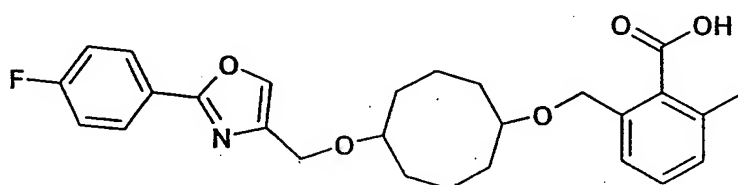
5

2-{4-[2-(4-Fluorophenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclopent-2-enyloxymethyl}-6-methylbenzoic acid **35**.

10

Aus Cyclopent-2-en-1,4-diol, Iodid **2** und Bromid **4** erhält man das Produkt **35** mit dem Molekulargewicht von 423.45 ( $C_{24}H_{22}FNO_5$ ); MS(ESI): 424 ( $M+H^+$ ).

## 15 Beispiel XX



36

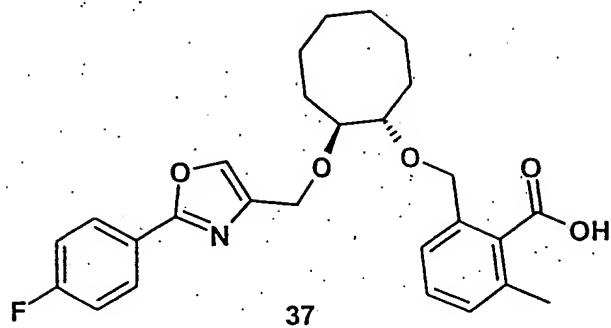
2-{5-[2-(4-Fluorophenyl)-oxazol-4-yl]-methoxy}-cyclooctyloxymethyl}-6-methylbenzoic acid **36**

20

Aus 1,5-Cyclooctandiol, Iodid **2** und Bromid **4** erhält man **36** mit dem Molekulargewicht von 467.54 ( $C_{27}H_{30}FNO_5$ ); MS(ESI): 468 ( $M+H^+$ ).

51

## Beispiel XXI

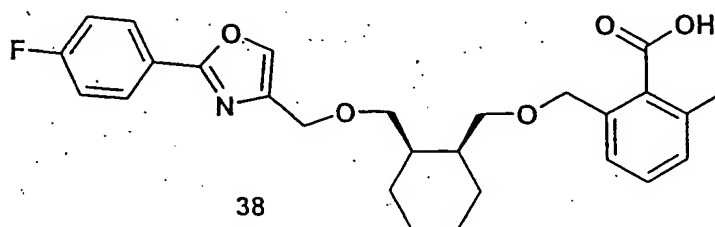


5

rac-trans-2-{2-[2-(4-Fluoro-phenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclooctyloxymethyl}-6-methylbenzoic acid 37

Aus trans-1,2-Cyclooctandiol, Iodid 2 und Bromid 4 erhält man das gewünschte Produkt 10 mit dem Molekulargewicht von 467.54 ( $C_{27}H_{30}FNO_5$ ); MS(ESI): 468 ( $M+H^+$ ).

## Beispiel XXII



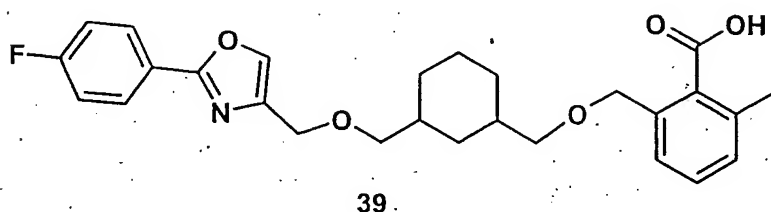
15

rac-cis-2-{2-[2-(4-Fluorophenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]methyl-cyclohexylmethoxymethyl}-6-methylbenzoic acid 38

Aus cis-(2-Hydroxymethyl-cyclohexyl)-methanol, Iodid 2 und Bromid 4 erhält man das Produkt 38 mit dem Molekulargewicht von 467.54 ( $C_{27}H_{30}FNO_5$ ); MS(ESI): 468 ( $M+H^+$ ).

5

Beispiel XXIII



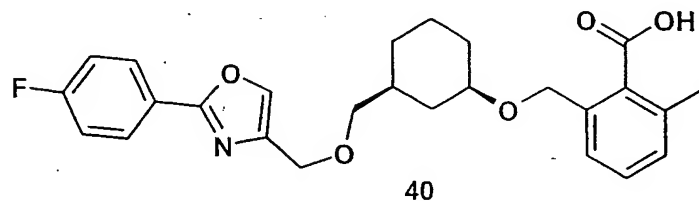
10

2-{2-[2-(4-Fluorophenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]methyl-cyclohexylmethoxymethyl}-6-methyl-benzoesäure 39

Aus (3-Hydroxymethyl-cyclohexyl)-methanol, Iodid 2 und Bromid 4 erhält man das Produkt 39 mit dem Molekulargewicht von 467.54 ( $C_{27}H_{30}FNO_5$ ); MS(ESI): 468 ( $M+H^+$ ).

Beispiel XXIV

20

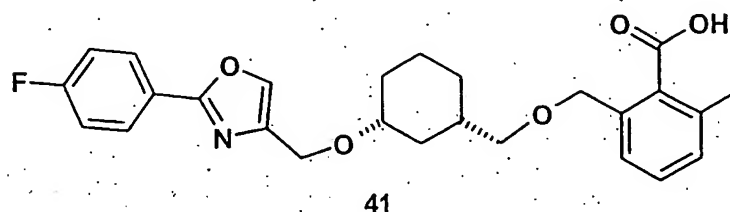


rac-cis 2-{3-[2-(4-Fluorophenyl)-oxazol-4-ylmethoxymethyl]-cyclohexyloxymethyl}-6-methyl-benzoesäure 40

Aus cis-3-Hydroxymethylcyclohexanol, Iodid 2 und Bromid 4 erhält man 40 mit dem Molekulargewicht von 453.52 ( $C_{26}H_{28}FNO_5$ ); MS(ESI): 454 ( $M+H^+$ ).

5

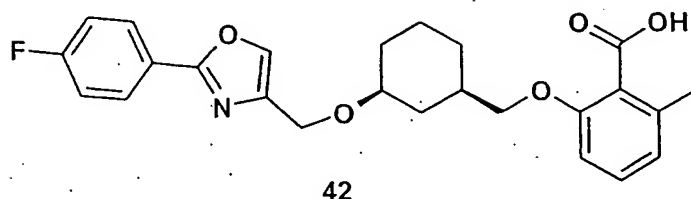
## Beispiel XXV



10 *rac-cis*-2-{3-[2-(4-Fluorophenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexylmethoxymethyl}-6-methyl-benzoesäure 41

Aus cis-3-Hydroxymethylcyclohexanol, Bromid 4 und Iodid 2 (Umkehrung der Reaktionsfolge) erhält man das Produkt 41 mit dem Molekulargewicht von 453.52 ( $C_{26}H_{28}FNO_5$ ); MS(ESI): 454 ( $M+H^+$ ).

## Beispiel XXVI



20

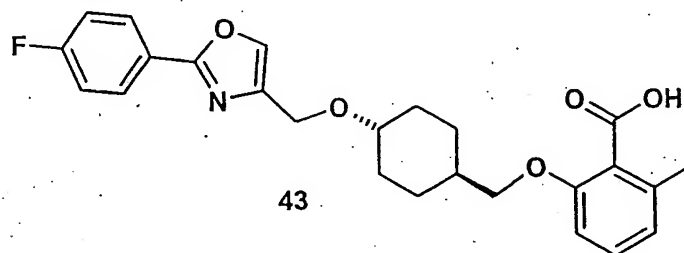
*rac-cis*-2-{3-[2-(4-Fluorophenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexylmethoxy}-6-methyl-benzoesäure 42

54

Aus cis-3-Hydroxymethylcyclohexanol, Iodid 2 und 2-Hydroxy-6-methylbenzoesäureethylester erhält man das Produkt 42 mit dem Molekulargewicht von 439.49 ( $C_{25}H_{26}FNO_5$ ); MS(ESI): 440 ( $M+H^+$ ).

5

## Beispiel XXVII



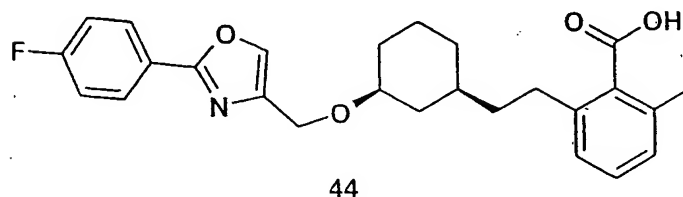
10

rac-trans-2-{4-[2-(4-Fluorophenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexylmethoxy}-6-methylbenzoesäure 43

Aus trans-4-Hydroxymethylcyclohexanol, Iodid 2 und 2-Hydroxy-6-methylbenzoesäureethylester erhält man das Produkt 43 mit dem Molekulargewicht von 439.49 ( $C_{25}H_{26}FNO_5$ ); MS(ESI): 440 ( $M+H^+$ ).

20

## Beispiel XXVIII



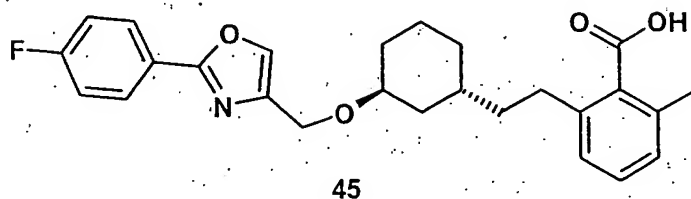


rac-cis-2-(2-{3-[2-(4-Fluorphenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl}-ethyl)-6-methylbenzoessäure **44**

Aus cis-3-Ethynyl-cyclohex-2-enol, 2-Methyl-6-trifluormethansulfonyloxy-benzoessäure-5 ethylester und Iodid **2** erhält man das Produkt **44** mit dem Molekulargewicht von 437.52 ( $C_{26}H_{28}FNO_4$ ); MS(ESI): 438 ( $M+H^+$ ).

# Beispiel XXIX

10

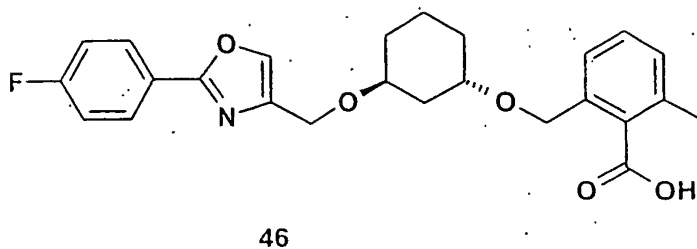


rac-trans-2-(2-{3-[2-(4-Fluorphenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl}-ethyl)-6-methylbenzoessäure **45**

Aus trans-3-Ethynyl-cyclohex-2-enol, 2-Methyl-6-trifluormethansulfonyloxy-benzoessäure-ethylester und Iodid **2** erhält man das Produkt **45** mit dem Molekulargewicht von 437.52 ( $C_{26}H_{28}FNO_4$ ); MS(ESI): 438 ( $M+H^+$ ).

20

# Beispiel XXX

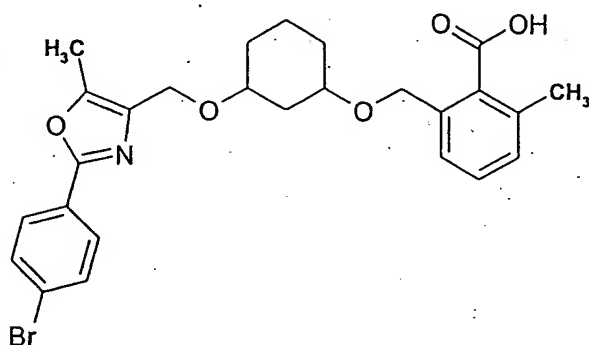


rac-trans-2-(3-(2-(4-Fluorphenyl)-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy-methyl)-6-methyl-benzoessäure 46

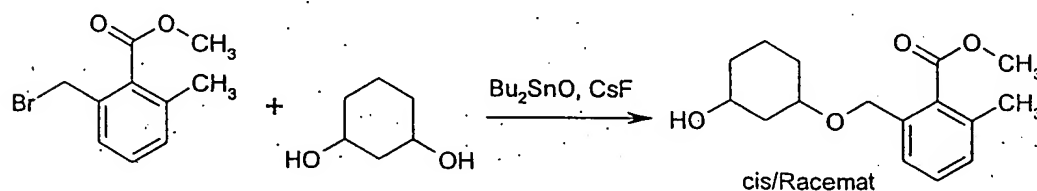
- 5 Aus dem racemischen trans-Enantiomergemisch 3b (siehe Beispiel I) und 2-Brommethyl-6-methyl-benzoessäuremethylester 4 erhält man das gewünschte Produkt mit dem Molekulargewicht 439.49 ( $C_{25}H_{26}FNO_5$ ); MS(ESI): 440 ( $M+H^+$ ).

Beispiel XXXI

10



2-(cis-3-Hydroxy-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoesäuremethylester **47** und 2-(trans-3-Hydroxy-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoesäuremethylester **48**



5

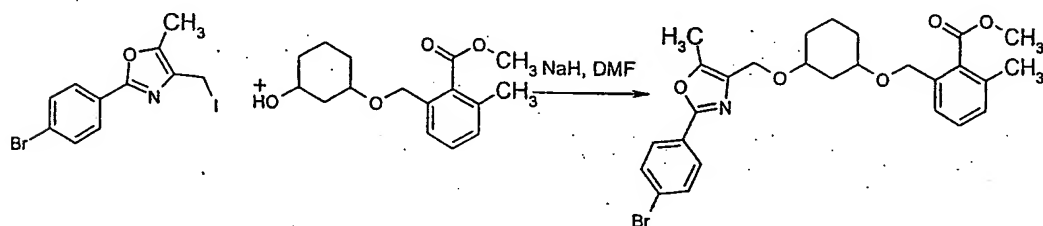
8.7 g 1,3-Cyclohexandiol werden mit 12 g Dibutylzinnoxid in 600 ml Toluol gelöst und unter Rückfluß am Wasserabscheider zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsvolumen wird während der Reaktionsdauer auf die Hälfte reduziert. Nach 4 Std. wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemp. gekühlt und mit 300 ml DMF, 9.0 g 2-Brommethyl-6-methyl-benzoesäuremethylester und 9.4 g Cäsiumfluorid versetzt. Man rührt 12 Std. bei Raumtemp. nach. Das Reaktionsgemisch wird durch Zugabe von Ethylacetat verdünnt und mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (n-Heptan/Ethylacetat = 50:1 -> 1:2) gereinigt. Man erhält ca. 6 g des Alkohols **47** (cis-Racemat) als Öl.  $C_{16}H_{22}O_4$  (278.35), MS(ESI): 279 ( $M + H^+$ ). Das unumgesetzte trans-1,3-Cyclohexandiol wird ebenfalls von der Chromatographiesäule eluiert. Es wird analog zu Beispiel I unter Verwendung von Natriumhydrid und 2-Brommethyl-6-methyl-benzoesäuremethylester 20 alkyliert. Nach analoger Aufarbeitung und Chromatographie wie für das cis-Racemat beschrieben erhält man das trans-Racemat **48**  $C_{16}H_{22}O_4$  (278.35), MS(ESI): 279 ( $M + H^+$ ).

Die Racemate **47** und **48** werden durch Chromatographie an chiraler Phase 25 getrennt (Chiralpak AD/2 250x4,6; n-Heptan:Ethanol:Methanol = 25:1:0.5 + 0.1 % Trifluoressigsäure,  $R_t$  (**47a**) = 8.9 min; Retentionszeit des Enantiomers:  $R_t$  (**47b**) = 9.9 min (Absolute Retentionszeiten variieren mit exakten Chromatographie-bedingungen)

Die im folgenden beschriebenen Umsetzungen können sowohl mit den reinen Stereoisomeren wie auch mit Gemischen der Stereoisomere durchgeführt werden.

5

2-{3-[2-(4-Brom-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxy-methyl}-6-methyl- benzoessäuremethylester 49



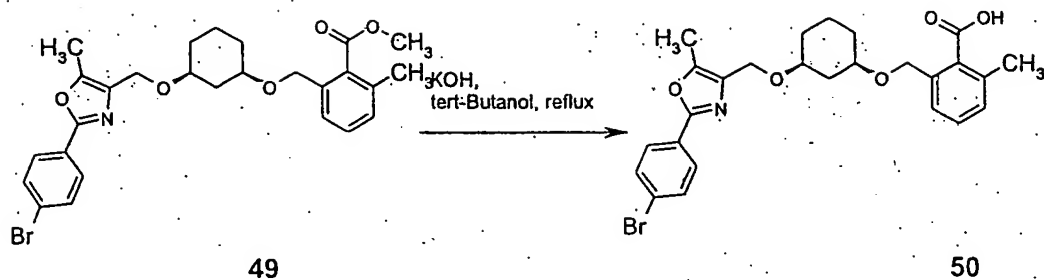
10

49

Zu einer Lösung von 200 mg 2-(3-Hydroxy-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoessäuremethylester in 5 ml Dimethylformamid werden bei Raumtemp. 50 mg 60-15 proz. Natriumhydrid-Suspension gegeben und anschließend 408 mg 2-(4-Brom-phenyl)-4-iodmethyl-5-methyl-oxazol. Nach einer Std. wird Methyl-tert.-butylether zugegeben und mit Wasser extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, die Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand durch RP-HPLC gereinigt. Man erhält 49 als hellgelbes Öl.  $C_{27}H_{30}BrNO_5$  (528.45), 20 MS(ESI): 528.2, 530.2 ( $M + H^+$ ).

2-{3-[2-(4-Brom-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxy-methyl}-6-methyl- benzoessäure 50

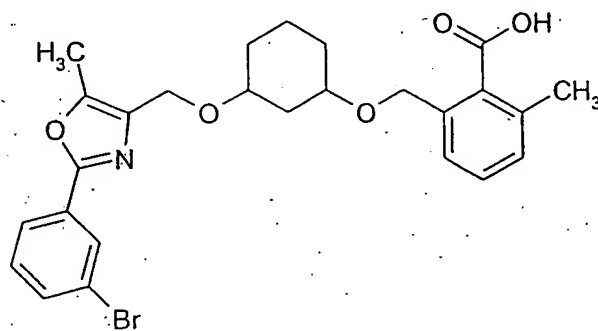
59



117 mg 49 werden in einer Mischung aus 10 ml tert-Butanol und 1 ml 10-N-5 Kaliumhydroxid-lauge bei 90°C gerührt. Nach zwei Tagen wird mit Salzsäure angesäuert und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, die Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand durch RP-HPLC gereinigt. Man erhält 50 als amorphen Feststoff.  $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{BrNO}_5$  (514.52), MS(ESI): 514.29, 516.29 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ).

10

## Beispiel XXXII



15

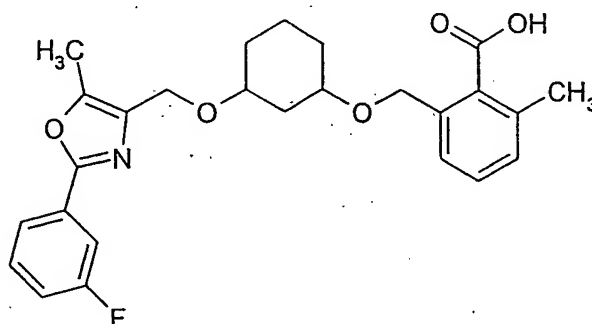
2-{3-[2-(3-Brom-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxy-methyl}-6-methyl-benzoesäure 51

Aus 2-(3-Hydroxy-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoesäuremethylester

und 2-(3-Brom-phenyl)-4-iodmethyl-5-methyl-oxazol erhält man analog zu Beispiel 50 das Produkt 51 mit dem Molekulargewicht 514.42 ( $C_{26}H_{28}BrNO_5$ ), MS(ESI): 514.30, 516.30 ( $M + H^+$ ).

5

## Beispiel XXXIII



52

10

2-{3-[2-(3-Fluor-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxy-methyl}-6-methyl-benzoesäure 52

Aus 2-(3-Hydroxy-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoesäuremethylester

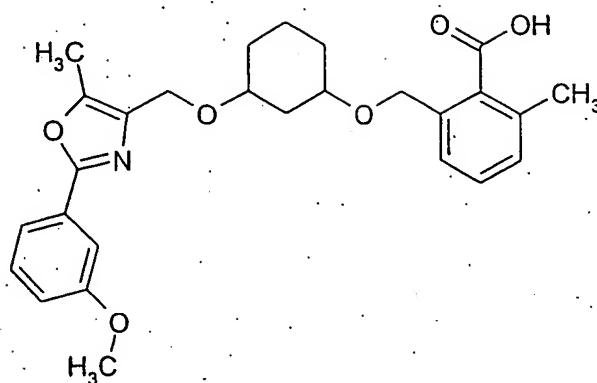
15

und 2-(3-Fluor-phenyl)-4-iodmethyl-5-methyl-oxazol erhält man analog zu 50 das Produkt 52 mit dem Molekulargewicht 453.52 ( $C_{26}H_{28}FNO_5$ ), MS(ESI): 454.35 ( $M + H^+$ ).

20

61

## Beispiel XXXIV.

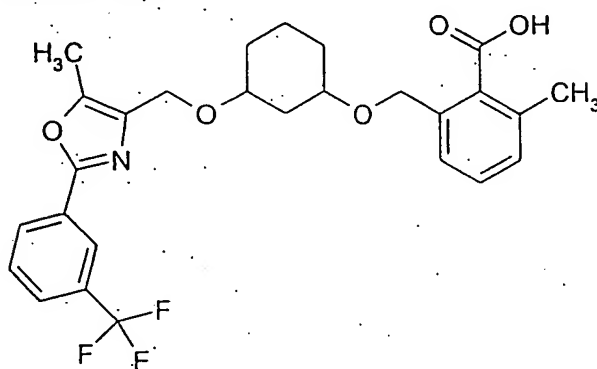


53

5 2-{3-[2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxy-methyl}-6-methyl- benzoessäure 53

Aus 2-(3-Hydroxy-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoessäuremethylester und 2-(3-Methoxy-phenyl)-4-iodomethyl-5-methyl-oxazol erhält man analog zu 50 das 10. Produkt 53 mit dem Molekulargewicht 465.55 ( $C_{27}H_{31}NO_6$ ), MS(ESI): 466.37 ( $M + H^+$ ).

## Beispiel XXXV

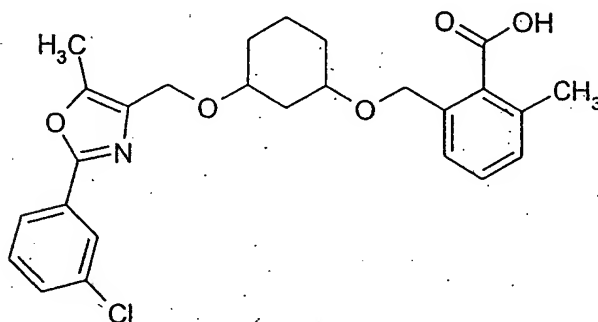


54

2-{3-[2-(3-Trifluormethyl-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxy-methyl}-6-methyl- benzoessäure 54

Aus 2-(3-Hydroxy-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoessäuremethylester  
5 und 2-(3-Trifluormethyl-phenyl)-4-iodmethyl-5-methyl-oxazol erhält man analog zu 50  
das Produkt 54 mit dem Molekulargewicht 503.52 ( $C_{27}H_{28}F_3NO_5$ ), MS(ESI): 504.37 ( $M + H^+$ ).

#### 10 Beispiel XXXVI



57

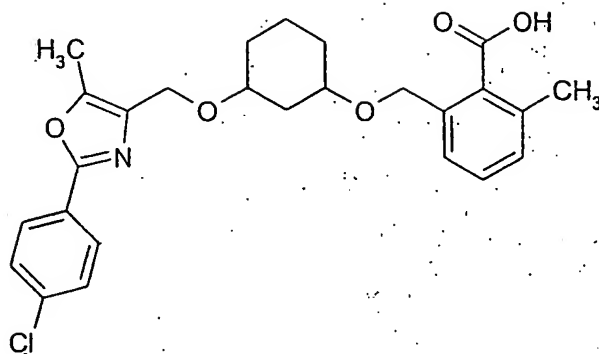
2-{3-[2-(3-Chlor-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxy-methyl}-6-methyl- benzoessäure 57

Aus 2-(3-Hydroxy-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoessäuremethylester  
und 2-(3-Chlor-phenyl)-4-iodmethyl-5-methyl-oxazole erhält man analog zu 50 das  
Produkt 57 mit dem Molekulargewicht 469.97 ( $C_{26}H_{28}ClNO_5$ ), MS(ESI): 470.43 ( $M + 20 H^+$ ).



63

## Beispiel XXXVII



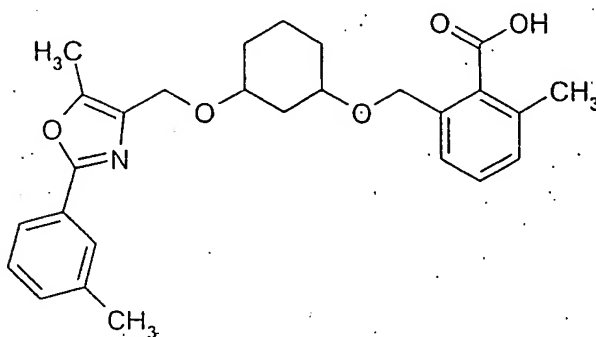
58

5 2-{3-[2-(4-Chlor-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxy-methyl}-6-methyl- benzoessäure 58

Aus 2-(3-Hydroxy-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoessäuremethylester und 2-(4-Chlor-phenyl)-4-iodmethyl-5-methyl-oxazol erhält man analog zu 50 das Produkt 58 mit dem Molekulargewicht 469.97 ( $C_{26}H_{28}ClNO_5$ ), MS(ESI): 470.40 ( $M + H^+$ ).

## Beispiel XXXVIII

15



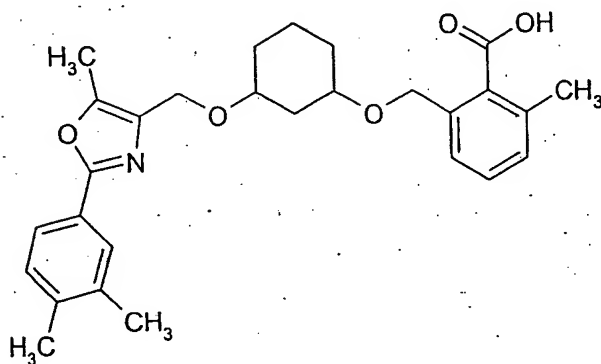
59

2-{3-[2-(3-Methyl-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxy-methyl}-6-methyl- benzoessäure **59**

Aus 2-(3-Hydroxy-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoessäuremethylester **5** und 2-(3-Methyl-phenyl)-4-iodmethyl-5-methyl-oxazole erhält man analog zu **50** das Produkt **59** mit dem Molekulargewicht 449.55 ( $C_{27}H_{31}NO_5$ ), MS(ESI): 450.53 ( $M + H^+$ ).

### Beispiel XXXIX

10



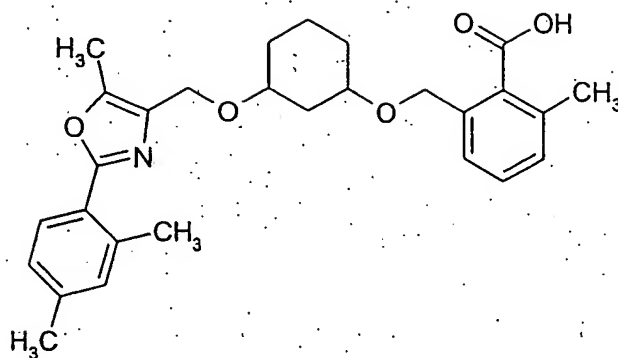
**61**

2-{3-[2-(3,4-Dimethyl-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxy-methyl}-6-methyl- benzoessäure **61**

Aus 2-(3-Hydroxy-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoessäuremethylester und 2-(3,4-Dimethyl-phenyl)-4-iodmethyl-5-methyl-oxazole erhält man analog zu **50** das Produkt **61** mit dem Molekulargewicht 463.58 ( $C_{28}H_{33}NO_5$ ), MS(ESI): 464.22 ( $M + 20 H^+$ ).

65

## Beispiel XL



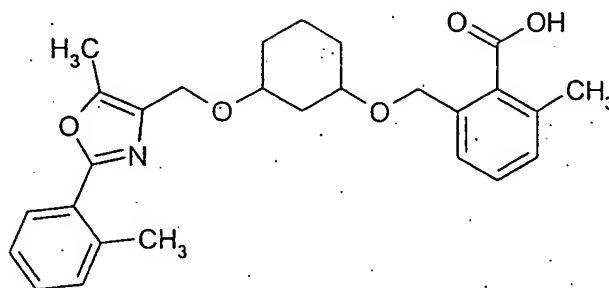
62

5 2-[3-[2-(2,4-Dimethyl-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxy-methyl]-6-methyl- benzoessäure 62.

Aus 2-(3-Hydroxy-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoessäuremethylester und 2-(2,4-Dimethyl-phenyl)-4-iodmethyl-5-methyl-oxazole erhält man analog zu 50 10 das Produkt 62 mit dem Molekulargewicht 463.58 ( $C_{28}H_{33}NO_5$ ), MS(ESI): 464.22 ( $M + H^+$ ).

## Beispiel XLI

15



63

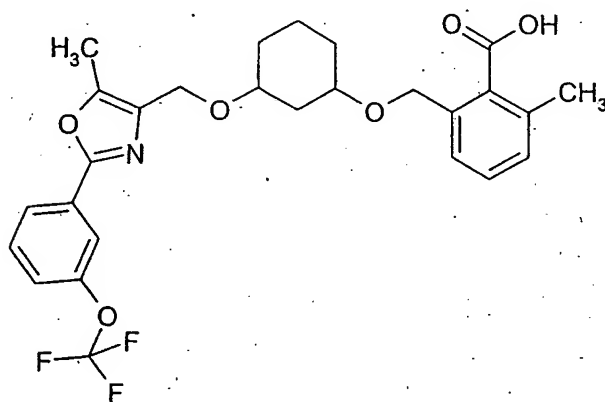
66

2-{3-[2-(2-Methyl-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxy-methyl}-6-methyl- benzoessäure 63

Aus 2-(3-Hydroxy-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoessäuremethylester  
5 und 2-(2-Methyl-phenyl)-4-iodmethyl-5-methyl-oxazol erhält man analog zu 50 das  
Produkt 63 mit dem Molekulargewicht 449.55 ( $C_{27}H_{31}NO_5$ ), MS(ESI): 450.20 ( $M + H^+$ ).

## Beispiel XLII

10



64

2-{3-[2-(3-Trifluormethoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxy-methyl}-6-methyl- benzoessäure 64

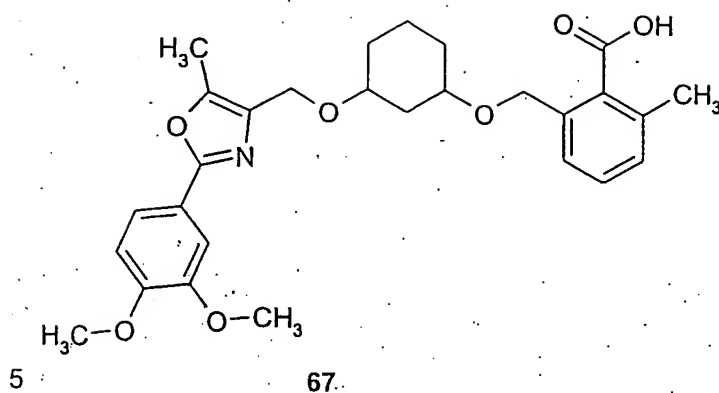
15

Aus 2-(3-Hydroxy-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoessäuremethylester  
und 2-(3- Trifluormethoxy -phenyl)-4-iodmethyl-5-methyl-oxazol erhält man analog zu  
50 das Produkt 64 mit dem Molekulargewicht 519.52 ( $C_{27}H_{28}F_3NO_6$ ), MS(ESI): 520.20  
( $M + H^+$ ).

20

67

## Beispiel XLIII



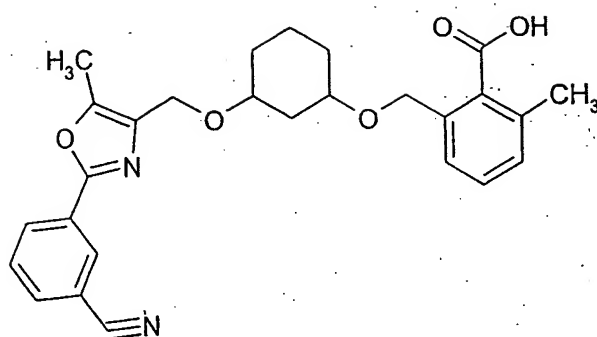
2-{3-[2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxy-methyl}-6-methyl- benzoessäure 67

10 Aus 2-(3-Hydroxy-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoessäuremethylester und 2-(3,4- Dimethoxy -phenyl)-4-iodmethyl-5-methyl-oxazol erhält man analog zu 50 das Produkt 67 mit dem Molekulargewicht 495.58 ( $C_{28}H_{33}NO_7$ ), MS(ESI): 496.20 ( $M + H^+$ ).

15

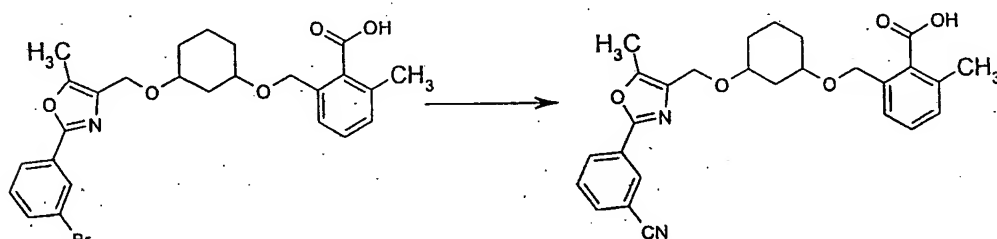
## Beispiel XLIV

68



68

2-{3-[2-(3-Cyano-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxy-methyl}-6-methyl- benzoessäure 68



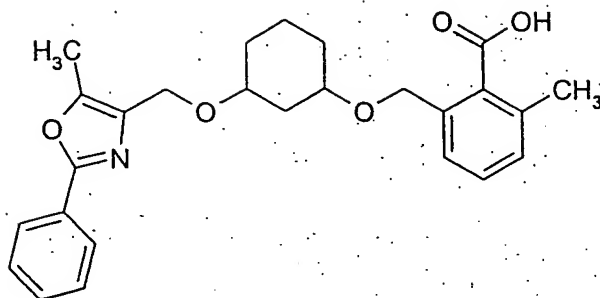
5

68

13 mg 2-{3-[2-(3-Bromo-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxy -methyl}-6-methyl- benzoessäure und 25 mg Zinkcyanid werden in 5 ml Dimethylformamid 10 gelöst. Das Reaktionsgemisch wird entgast, mit Argon beschickt und mit 20 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium versetzt. Man rührt 12 Stunden bei 100°C nach. Nach Abkühlen auf Raumtemp. wird zum Reaktionsgemisch Wasser gegeben und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, die Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand 15 durch RP-HPLC gereinigt. Man erhält 68 als amorphen hellgelben Feststoff.  $C_{27}H_{28}N_2O_5$  (460.53), MS(ESI): 461.20 ( $M + H^+$ ).

Beispiel XLV

69



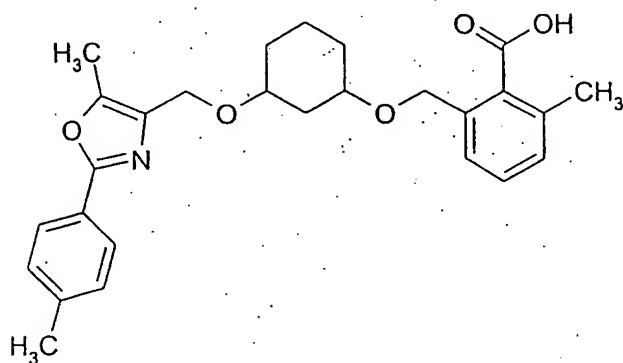
69

2-Methyl-6-[3-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-  
5 benzoessäure 69

Aus 2-(3-Hydroxy-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoessäuremethylester  
und 2-Phenyl-4-iodmethyl-5-methyl-oxazol erhält man analog zu 50 das Produkt 69  
mit dem Molekulargewicht 435.52 ( $C_{26}H_{29}NO_5$ ), MS(ESI): 436.32 ( $M + H^+$ ).

10

## Beispiel XLVI



15

70

2-Methyl-6-[3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-  
benzoessäure 70

70

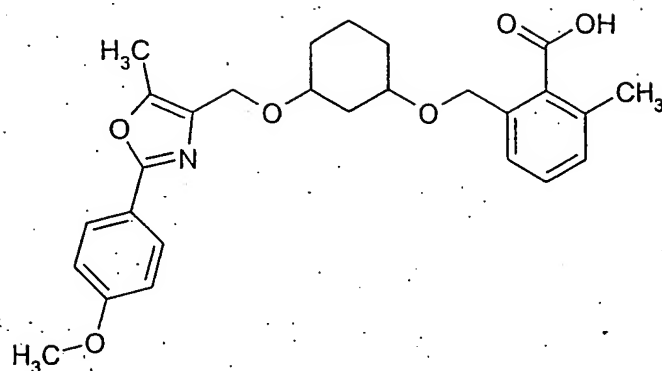
Aus 2-(3-Hydroxy-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoesäuremethylester und 2-(4-Methyl-phenyl)-4-iodmethyl-5-methyl-oxazol erhält man analog zu 50 das Produkt 70 mit dem Molekulargewicht 449.55 ( $C_{27}H_{31}NO_5$ ), MS(ESI): 450.36 ( $M + H^+$ ).

5



71

## Beispiel XLVII



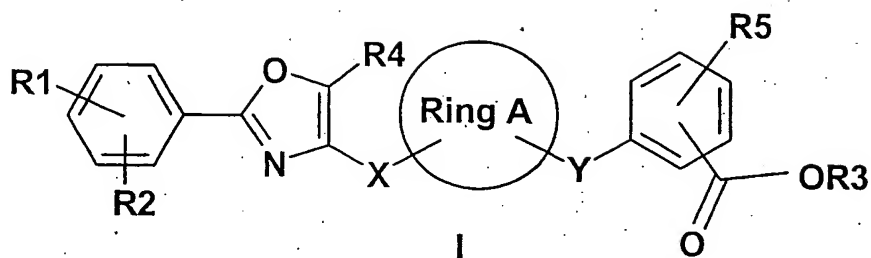
71

5 2-{3-[2-(4-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxymethyl}-6-methyl- benzoessäure 71

Aus 2-(3-Hydroxy-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoessäuremethylester und 2-(4-Methoxy-phenyl)-4-iodmethyl-5-methyl-oxazol erhält man analog zu 50 das 10 Produkt 71 mit dem Molekulargewicht 465.55 (C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>6</sub>), MS(ESI): 466.37(M + H<sup>+</sup>).

## Patentansprüche:

5 1. Verbindungen der Formel I,



worin bedeuten

Ring A (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkenyl, wobei in den Cycloalkyl- oder  
 10 Cycloalkenylringen ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sein können;

R1, R2, R4, R5 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, OH, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>,  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl;

15

R3 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl;

X (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, wobei in der Alkylgruppe ein oder mehrere  
 Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sein können;

20

Y (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, wobei in der Alkylgruppe ein oder mehrere  
 Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sein können;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

25

2. Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß darin bedeuten

5 Ring A (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkenyl, wobei in den Cycloalkyl- oder Cycloalkenylringen ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sein können;

10 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub> unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, OH, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl;

R<sub>5</sub> (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl;

15 R<sub>3</sub> H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl;

X (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, wobei in der Alkylgruppe ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sind;

20 Y (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, wobei in der Alkylgruppe ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sein können;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

25 3. Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß darin bedeuten

Ring A (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkenyl;

30 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, OH, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl;

R3 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl;

X (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, wobei in der Alkylgruppe ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sind;

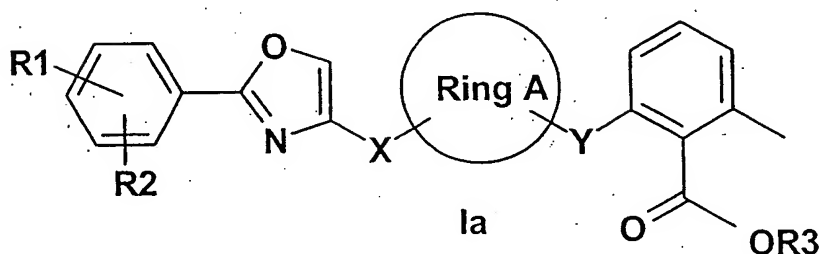
5

Y (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, wobei in der Alkylgruppe ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sind;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

10

4. Verbindungen der Formel I, gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 mit der Struktur Ia



15

Ring A Cyclohexyl;

R1, R2 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, OH, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl;

20

R3 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl;

X (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, wobei in der Alkylgruppe ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sind;

25

Y. C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, wobei in der Alkylgruppe ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sind;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

5

5. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4.

10

6. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 und ein oder mehrere Wirkstoffe.

15 7. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 und ein oder mehrere Lipid- oder Triglycerid-senkende Wirkstoffe

20 8. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen.

25 9. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Typ II Diabetes.

10. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1  
30 bis 4 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Syndrom X.

11. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von gestörter Glucose Toleranz.

5

12. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Essstörungen.

10 13. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Obesitas.

14. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Kardiomyopathie.

15. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Herzinsuffizienz.

20

16. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Osteoporose.

25 17. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Atherosklerose.

18. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Morbus Alzheimer.

19. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Entzündungen.
- 5 20. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 in Kombination mit mindestens einem weiteren Wirkstoff zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen.
- 10 21. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 in Kombination mit mindestens einem weiteren Wirkstoff zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Typ II Diabets.
- 15 22. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 in Kombination mit mindestens einem weiteren Wirkstoff zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Syndromen X.
- 20 23. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff mit einem pharmazeutisch geeigneten Träger vermischt wird und diese Mischung in eine für die Verabreichung geeignete Form gebracht wird.

# BEST AVAILABLE COPY

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 02/09221

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 A61K31/421 C07D263/32 C07D413/12 A61K31/422 A61P3/06		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BIOSIS		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00 64876 A (MCGEEHAN GERARD M ;MORRIS ROBERT (US); ZHANG LITAO (US); BOBKO MAR) 2 November 2000 (2000-11-02) cited in the application claims 1,43 page 8, line 31 -page 9, line 7	1-23
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *G* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search  15 October 2002		Date of mailing of the international search report  23/10/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Kollmannsberger, M



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/09221

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0064876	A	02-11-2000	
		AU 4807000 A	10-11-2000
		BR 0010126 A	26-02-2002
		CN 1356983 T	03-07-2002
		CZ 20013834 A3	17-04-2002
		EP 1177176 A1	06-02-2002
		HU 0200997 A2	29-07-2002
		NO 20015226 A	05-12-2001
		WO 0064876 A1	02-11-2000

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

BEST AVAILABLE COPY

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/09221

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K31/421 C07D263/32 C07D413/12 A61K31/422 A61P3/06

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BIOSIS

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
X	WO 00 64876 A (MCGEEHAN GERARD M ;MORRIS ROBERT (US); ZHANG LITAO (US); BOBKO MAR) 2. November 2000 (2000-11-02) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1,43 Seite 8, Zeile 31 -Seite 9, Zeile 7	1-23



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung,

eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

15. Oktober 2002

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

23/10/2002

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 34651 epo nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Kollmannsberger, M

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/09221

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0064876 A	02-11-2000	AU 4807000 A	10-11-2000
		BR 0010126 A	26-02-2002
		CN 1356983 T	03-07-2002
		CZ 20013834 A3	17-04-2002
		EP 1177176 A1	06-02-2002
		HU 0200997 A2	29-07-2002
		NO 20015226 A	05-12-2001
		WO 0064876 A1	02-11-2000

Formblatt PCT/ISA/210 (Anhang Patentfamilie) (Juli 1992)

BEST AVAILABLE COPY

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

Applicant(s): HOLLA et al.  
Serial No.: 10/789,053  
Filing Date: 2/27/2004  
Docket No.: DEAV2003/0014 US NP  
**PRIOR ART**